

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – „Allogene, genetisch modifizierte T- Zellen“

Vom 5. Juli 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ (Zalmoxis [®]) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	7
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	8
2.4	Therapiekosten	8
3.	Bürokratiekosten	9
4.	Verfahrensablauf	9

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. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

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 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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ ist der 15. Januar 2018. 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 11. Januar 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

„Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ zur Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko 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 wird 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 16. April 2018 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 G18-02) 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 „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ 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 „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ (Zalmoxis[®]) gemäß Fachinformation

Zalmoxis[®] wird angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko.

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ wie folgt bewertet:

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der pivotalen Studie TK007 und zudem Daten zu einzelnen Patienten aus dem Interventionsarm der laufenden Studie TK008 vor.

Zusätzlich wurde eine „Pair-matched-Analyse“ vorgelegt, ein historischer Vergleich zwischen Patienten aus den Studien TK007 und TK008, die jeweils mit „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ behandelt wurden, und den Patienten aus einem Register.

zur pivotalen Studie TK007

Bei der Studie TK007 handelt es sich um eine einarmige, nicht-kontrollierte Studie der Phase 1/2 in der die Wirksamkeit und Sicherheit von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ als begleitende Behandlungsoption bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT) untersucht worden ist. In die Studie wurden insgesamt 57 Patienten mit verschiedenen malignen hämatologischen Erkrankungen eingeschlossen, bei 52 dieser Patienten wurde eine haploidentische HSZT durchgeführt. Von diesen 52 Patienten wiederum wurden 22 Patienten ohne und 30 Patienten mit „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ behandelt.

Die Studie wurde von August 2002 bis November 2013 an insgesamt 6 Zentren in Deutschland, Griechenland, Großbritannien, Israel und Italien durchgeführt.

Aus der Studie TK007 werden für die vorliegende Bewertung die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „GvHD (akute und chronische)“ sowie die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen herangezogen. Zudem wird der Endpunkt „Immunrekonstitution“ ergänzend dargestellt, da es sich um einen klinisch relevanten Parameter handelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie nicht erhoben.

Eine vergleichende Bewertung allein auf Basis der Ergebnisse aus Studie TK007 ist aufgrund des einarmigen, nicht-kontrollierten Designs nicht möglich. Darüber hinaus bestehen weitere relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Studienergebnisse, zum einen aufgrund des Zeitraumes der Studiendurchführung und zum anderen wegen der kleinen Patientenzahl:

Die Studie wurde von August 2002 bis November 2013 durchgeführt. Diesbezüglich ist zu bedenken, dass sich der Stand der medizinischen Erkenntnisse und die klinische Praxis hinsichtlich der allogenen Stammzelltransplantation zwischenzeitlich in vielen relevanten Aspekten weiterentwickelt hat, insbesondere auch in den supportiven Maßnahmen, z.B. der Behandlung und Prophylaxe von Infektionsbedingten Komplikationen, die in entscheidender Weise zum Therapieerfolg der allogenen Stammzelltransplantation beitragen können.

Die kleine Anzahl von 30 Patienten in Studie TK007, die mit „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ behandelt worden sind, bietet eine nur sehr limitierte Datenbasis für die Beurteilung

der Sicherheit. Zudem umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ eine heterogene Patientenpopulation mit sehr unterschiedlichen malignen hämatologischen Erkrankungen, weshalb Zweifel daran bestehen, dass die relativ kleine Studienpopulation der Studie TK007 hinreichend repräsentativ für die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet ist.

Insgesamt erlauben die Ergebnisse aus Studie TK007 somit keine valide Bewertung zum Zusatznutzen von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ im vorliegenden Anwendungsgebiet. Daher wird auf eine weitergehende Auseinandersetzung mit den endpunktbezogenen Daten aus Studie TK007 an dieser Stelle verzichtet.

Angesichts der vorliegenden Indikation und vor dem Hintergrund vorhandener alternativer Behandlungskonzepte im Rahmen einer haploidentischen HSZT, die ebenfalls einerseits auf eine Verbesserung der Immunrestitution und andererseits auf die Vermeidung bzw. Verminderung der GvHD abzielen, wäre eine direkt-vergleichende Phase 3-Studie für eine valide Bewertung des Zusatznutzens von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ maßgeblich. Die derzeit laufende, direkt-vergleichende Phase 3-Studie TK008 soll im Jahr 2021 abgeschlossen werden.

zu den Daten einzelner Patienten aus Studie TK008

Bei der Studie TK008 handelt es sich um eine derzeit laufende, randomisierte kontrollierte Studie der Phase 3, in die erwachsene Patienten mit einer akuten leukämischen Erkrankung eingeschlossen werden.

Im Interventionsarm erhalten die Patienten nach erfolgter haploidentischer HSZT (CD34+-Zellen und fixe Dosis T-Zellen) frühestens ab dem 21. Tag nach HSZT eine Behandlung mit „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“. Im Kontrollarm kann zwischen einer haploidentischen HSZT (CD34+-Zellen und fixe Dosis T-Zellen) oder einer unmanipulierten haploidentischen HSZT gefolgt von hochdosiertem Cyclophosphamid ausgewählt werden.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Daten zu Wirksamkeitseindpunkten von 15 Patienten aus dem Interventionsarm der Studie vor.

Bei dieser Teilpopulation handelt es sich um nur knapp 12 % (15 von 127) der in den Interventionsarm der Studie einzuschließenden Patienten. Da zudem keine Charakteristika dieser 15 Patienten berichtet werden, Ergebnisse für Patienten des Kontrollarms nicht vorliegen und es sich um keine vorab geplante Auswertung handelt, sind diese Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ nicht geeignet und werden somit für den vorliegenden Beschluss nicht herangezogen.

zur Pair-matched-Analyse

In dieser Analyse wurden Patienten aus den Studien TK007 und TK008, die jeweils mit „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ zusätzlich zur haploidentischen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) behandelt wurden, mit einer historischen Kontrollkohorte mit Daten von Patienten aus dem EBMT-Register (European Society for Blood and Marrow Transplantation Registry) verglichen, die eine haploidentische HSCT erhalten hatten.

Für die Pair-matched-Analyse wurden die Patienten retrospektiv auf ähnliche Baseline-Charakteristika „gematcht“. Dafür wurden folgende Parameter als Matching-Faktoren genutzt: Patientenalter (+ 3 Jahre), Diagnose (AML, ALL, sekundäre AML), Krankheitsstatus bei der HSCT (CR1, CR2, CR3 oder Rückfall) und Zeit von der Diagnose bis zur HSCT (+ 3 Monate).

Auf Basis dieser Faktoren wurden insgesamt 37 Patienten aus den Studien TK007 und TK008 mit 140 Patienten aus dem EBMT-Register gematcht. Die Pair-matched-Analyse wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Anfrage der EMA durchgeführt.

Für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Allogenen, genetisch modifizierten T-Zellen wird diese Pair-matched-Analyse aus verschiedenen Gründen nicht herangezogen:

Ein wesentlicher Grund liegt darin, dass Unsicherheiten hinsichtlich der Matching-Faktoren bestehen. Die herangezogenen Matching-Faktoren stellen zwar für die vorliegende Fragestellung grundsätzlich relevante Parameter dar, jedoch bleibt die Berücksichtigung weiterer relevanter Faktoren unklar, u.a. die Berücksichtigung von biologisch unterschiedlichen Untergruppen bzw. Risikogruppen innerhalb einer einzelnen Entität, z.B. der AML, die sich prognostisch stark unterscheiden können.

Dem Aspekt einer adäquaten, umfassenden Berücksichtigung von relevanten Faktoren für das Matching kommt eine umso größere Bedeutung zu, je kleiner die Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten ist. Vorliegend bestehen somit erhebliche Zweifel, inwieweit die Ergebnisse aus der Pair-matched-Analyse mit hinreichender Sicherheit als Therapieeffekte interpretierbar sind und nicht allein auf unterschiedliche Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten zurückzuführen sein könnten.

Zudem wurden im Rahmen der Pair-matched-Analyse nur für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „GvHD“ Ergebnisse ermittelt und vorgelegt. Für weitere Endpunkte die für die Gesamtbewertung relevant wären, u.a. zu Nebenwirkungen, liegen somit keine Ergebnisse aus der Pair-matched-Analyse vor.

Darüber hinaus ist zusätzlich eine mangelnde Berichtsqualität zu den im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Auswertungen zu konstatieren, die im Stellungnahmeverfahren seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht wesentlich ausgeräumt werden konnte.

Fazit:

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die pivotale Studie TK007 – eine einarmige, nicht-kontrollierte Studie der Phase 1/2, sowie Daten zu einzelnen Patienten aus der laufenden Phase 3-Studie TK008 sowie ein historischer Vergleich mit Daten aus einem Register vorgelegt.

Insgesamt ist mit den vorgelegten Studiendaten sowie anhand des historischen Vergleich eine valide Bewertung zum Zusatznutzen von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich.

Der G-BA stuft das Ausmaß des allein aus rechtlicher Sicht nach § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V zu unterstellenden Zusatznutzens von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies derzeit nicht zulässt.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

Der vorliegende Beschluss beruht auf den Ergebnissen aus einer einarmigen, nicht-kontrollierten Phase 1/2 Studie (Studie TK007), die keinen validen Vergleich gegenüber anderen Therapien ermöglicht.

Derzeit läuft eine randomisierte, kontrollierte Phase 3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ im vorliegenden Anwendungsgebiet (Studie TK008). Diese Studie ist potentiell relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“.

Vor dem Hintergrund, dass das Arzneimittel Zalmoxis® mit dem Wirkstoff „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen wurde, fordert die europäische Zulassungsbehörde EMA bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringenden Nachweise unter anderem, dass die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie TK008 vorzulegen sind. Die Übermittlung der Studienberichte zu dieser Studie an die EMA wird bis März 2021 erwartet.²

Somit wird eine Befristung des vorliegenden Beschlusses bis zum 1. April 2021 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ nach Fristablauf sollen im Dossier die Studienergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase 3-Studie TK008 vorgelegt werden.

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 „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ 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 „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ 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 Assessment report Zalmoxis. European Medicines Agency; 23. Juni 2016

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Diese sind mit Unsicherheit versehen, liegen aber in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

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 Zalmoxis® (Wirkstoff: „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Mai 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zalmoxis® (Wirkstoff: „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“) darf nur durch in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei malignen hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2018).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungstage/Jahr
Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	1. Infusion: 21 – 49 Tage nach der Transplantation weitere Infusionen: ggf. bis zu 3 weitere Infusionen in einem Abstand von ca. 1 Monat	1 - 4

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Dosis/Patient	Einheiten/Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	5 - 20 x 10 ⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion	1 ± 0,2 x 10 ⁷ Zellen/kg KG	61,0 - 91,6 x 10 ⁷ Zellen	10 - 100 ml/ Infusionsbeutel	1 - 4 Infusionsbeutel

Es wird davon ausgegangen, dass in jedem individuell hergestellten Infusionsbeutel die pro Patient benötigte Dosis enthalten ist.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apotheken-abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen	200.949,55 € 1 Infusionsbeutel	1,77 €	11.473,00 €	189.474,78 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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 11. Januar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von „Allogene, genetisch modifizierte T-Zellen“ beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. April 2018 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 7. Mai 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2018 statt.

Der G-BA hat eine ergänzende Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten durchgeführt und ein diesbezügliches Amendment zur Dossierbewertung am 12. Juni 2018 fertiggestellt.

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 26. Juni 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. April 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Mai 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Mai 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ergänzende Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	29. Mai 2018 5. Juni 2018 19. Juni 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juli 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juli 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken