



IQWiG-Berichte – Nr. 923

**Tisagenlecleucel
(akute lymphatische B-Zell-
Leukämie) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-04
Version: 1.0
Stand: 09.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.03.2020

Interne Auftragsnummer

G20-04

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Weigel
- Judith Gibbert
- Stefan Kobza
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Tisagenlecleucel, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Tisagenlecleucel, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
B-Zell-ALL	akute lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
T-Zell-ALL	akute lymphatische Leukämie vom T-Zell-Typ
VerfO	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie. Tisagenlecleucel ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 14.09.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt [1]. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 07.03.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.03.2020 aus [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tisagenlecleucel erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerfO des G-BA [3]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [4]. Demnach ist Tisagenlecleucel zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ (B-Zell-ALL) angezeigt.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in den folgenden Schritten.

1) Kinder und junge Erwachsene mit neu diagnostizierter ALL

Zunächst zieht der pU die Inzidenz der lymphatischen Leukämie in Deutschland (C 91,- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM)) für das aktuellste verfügbare Jahr 2016 auf Basis von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut mit Stand vom 31.07.2019 heran und gibt hierzu an, es handele sich um die Inzidenz der ALL [5].

Um die Anzahl der Kinder und jungen Erwachsenen im Alter von 0 bis 25 Jahren abzubilden, gibt der pU die Fallzahl jeweils für die Altersspanne 0 bis 24 Jahre als Untergrenze sowie 0 bis 29 Jahre als Obergrenze an, da die Daten des ZfKD nicht für die Altersspanne 0 bis 25 Jahre öffentlich verfügbar sind.

Auf diese Weise ermittelt er eine Spanne von 549 bis 585 Fällen mit neu diagnostizierter ALL, die er als Grundlage für die weitere Berechnung heranzieht.

2) Vorliegen einer B-Zell-ALL

Der pU gibt an, dass 76 % der ALL-Fälle der B-Zelllinie entspringen und entnimmt diesen Wert den Angaben des Kompetenznetzes Leukämien [6], die sich auf Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) beziehen.

Er schätzt somit eine Spanne von 417 bis 445 B-Zell-ALL-Neuerkrankungen für das Alterssegment von 0 bis 25 Jahren.

3) Vorliegen einer Refraktärität oder eines Rezidivs

a) Vorliegen einer refraktären B-Zell-ALL im Rahmen der Erstlinientherapie

Der pU zieht hierzu eine Publikation von Schrappe et al. (2012) [7] heran. Bei der zugrunde liegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von 14 internationalen Studiengruppen mit Daten zu Kindern und Jugendlichen mit neu diagnostizierter Vorläufer-B-Zell-ALL oder akuter lymphatischer Leukämie vom T-Zell-Typ (T-Zell-ALL). Die Kinder und Jugendlichen wurden im Zeitraum 1985 bis 2000 behandelt. Auf Basis dieser Publikation gibt der pU an, dass 1,4 % bis 4,9 % der Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren mit neu diagnostizierter ALL therapierefraktär sind. Auf Grundlage der oben genannten Anteilsspanne ermittelt der pU eine Anzahl von 6 bis 22 Patientinnen und Patienten, die nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen.

b) Vorliegen eines Rezidivs oder einer Refraktärität auf die 2. oder spätere Therapielinie

Über mehrere Rechenschritte bestimmt der pU zunächst die Patientengruppe mit einem Rezidiv auf die Zweitlinientherapie. Der pU zieht hierzu zunächst die Publikation von Nguyen et al. (2008) [8] heran. Darin werden Ergebnisse aus klinischen Studien der Children's Oncology Group berichtet. Die Ergebnisse beziehen sich auf Kinder mit neu diagnostizierter Vorläufer-B-Zell-ALL oder T-Zell-ALL, die im Zeitraum 1988 bis 2002 in die Studien eingeschlossen wurden. Der pU folgert aus der Publikation, dass etwa 21 % der Patientinnen und Patienten mit ALL nach einer Behandlung ein Rezidiv erleiden und dementsprechend eine Zweitlinientherapie erhalten.

Anschließend schätzt er den Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer Zweitlinientherapie eine Remission erlangen. Hierzu zieht er die retrospektive Kohortenstudie von Ko et al. (2010) [9] heran. Darin wurden Patientinnen und Patienten zwischen 0 und 21 Jahren mit diagnostizierter Vorläufer-B-Zell-ALL oder T-Zell-ALL eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten waren refraktär auf die Primärtherapie oder wiesen ein Rezidiv auf und wurden zwischen 1995 und 2004 behandelt. Der pU entnimmt der Publikation einen Anteil von 83 % für Patientinnen und Patienten mit Frührezidiv und einen Anteil von 93 % für Patientinnen und Patienten mit Spätrezidiv, die bei einer Zweitlinientherapie eine Remission erlangen.

Mit Verweis auf 3 Literaturquellen [10-12], die sich auf die Studienergebnisse der ALL-Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster beziehen, gibt der pU an, dass 51 % bis 59 % der Patientinnen und Patienten, die zunächst auf die Zweitlinientherapie ansprechen, anschließend ein Rezidiv entwickeln.

Dementsprechend setzt der pU für diesen Zwischenschritt 37 bis 51 Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach der Zweitlinientherapie an.

Anschließend bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine Zweitlinientherapie ansprechen. Bezug nehmend auf die Publikation von Ko et al. (2010) [9] nimmt der pU an, dass 7 % bis 17 % der Patientinnen und Patienten

refraktär auf die Zweitlinientherapie sind und berechnet für diesen Zwischenschritt eine Spanne von 6 bis 16 Patientinnen und Patienten.

- c) Vorliegen eines Rezidivs nach einer allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT) als Erstlinientherapie

Der pU zieht hierzu die Publikation von Möricke et al. (2010) [13] heran. Darin wird von Ergebnissen aus 5 aufeinanderfolgenden Studien der ALL-Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster mit Kindern unter 18 Jahren mit ALL, die im Zeitraum 1981 bis 2000 in die Studien eingeschlossen wurden, berichtet. Der pU gibt anhand dieser Publikation an, dass 1,2 % bis 2,7 % der Patientinnen und Patienten eine allo-SZT als Erstlinientherapie erhalten. Auf Basis der genannten Anteilsspanne und der im Schritt 2) berechneten Anzahl ermittelt der pU eine Zahl von 5 bis 12 Patientinnen und Patienten, die eine allo-SZT als Erstlinientherapie erhalten.

Anschließend entnimmt der pU der Publikation von Crotta et al. (2018) [14], bei der es sich um eine retrospektive Analyse von Registerdaten des US-amerikanischen Center for International Blood and Marrow Transplant Research der Jahre 2009 bis 2013 handelt, dass die Rezidivrate bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis 21 Jahre nach der 1. allo-SZT bei etwa 30 % liegt. Basierend auf der von ihm berechneten Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine allo-SZT als Erstlinientherapie erhalten, ermittelt der pU eine Anzahl von 2 bis 4 Patientinnen und Patienten, die nach der 1. allo-SZT ein Rezidiv aufweisen.

- d) Korrektur um doppelt erfasste Patientinnen und Patienten mit allo-SZT

Laut pU enthält das Ergebnis von Schritt 3b) auch Patientinnen und Patienten, die nach einer allo-SZT als Erstlinientherapie ein Rezidiv entwickelt hatten (siehe Schritt 3c) und auf eine nachfolgende Therapie refraktär waren oder ein Rezidiv entwickelt haben. Dementsprechend trifft er die Annahme, dass etwa die Hälfte der in Schritt 3c) ermittelten Anzahl auch ein Rezidiv aufweist oder refraktär auf die Zweitlinientherapie ist. Unter Berücksichtigung dieser Raten für Rezidive und Therapierefraktarität korrigiert der pU die mögliche Doppelerfassung, indem er 2 Patientinnen und Patienten abzieht ($37+6-2$ beziehungsweise $51+16-2$). Somit berechnet der pU im Schritt 3b) insgesamt 41 bis 65 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität auf eine 2. oder spätere Therapielinie.

Insgesamt ermittelt der pU mit seiner Herleitung 49 ($6+41+2$) bis 91 ($22+65+4$) Kinder und junge Erwachsene im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL.

- 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Basierend auf der Summe der geschätzten Anzahlen im Schritt 3) und einem vom pU angesetzten GKV-Anteil von 87,7 % [15,16] berechnet er eine Spanne von 43 bis 80 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU entspricht weitgehend seinem Vorgehen im Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel für das Anwendungsgebiet ALL aus dem Jahr 2018 [1], mit Ausnahme der Heranziehung aktualisierter Daten des ZfKD. Diese beziehen sich zwar nicht auf die Inzidenz der ALL, sondern auf die Inzidenz der lymphatischen Leukämie [5]. Jedoch wird die Abweichung in der vorliegenden Bewertung als nicht maßgeblich eingeschätzt. Aus diesem Grund ergibt sich keine Änderung an der Gesamtbewertung zur Herleitung der GKV-Zielpopulation im Vergleich zur vorangegangenen Dossierbewertung [17]. Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, es bestehen jedoch methodische Mängel, aus denen sich Unsicherheiten in einzelnen Zwischenschritten der Schätzung ergeben und die zudem tendenziell zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation führen.

Die Unsicherheiten entstehen insbesondere durch die Übertragung von Anteilswerten, deren Grundgesamtheit sich nicht auf die B-Zell-ALL, sondern auf andere Formen der ALL beziehen [7-13]. Des Weiteren handelt es sich teilweise um Daten mit stark eingeschränkter Aktualität oder Bezug auf Regionen außerhalb Deutschlands, sodass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist. Eine tendenzielle Unterschätzung ergibt sich insbesondere durch die eingeschränkte Beobachtungsdauer in den Studien [10-12,14], denen Anteile zu Patientinnen und Patienten mit Rezidiv entnommen wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass bei längerer Beobachtung zu erkennen ist, dass mehr Patientinnen und Patienten ein Rezidiv entwickeln. Zusätzlich berücksichtigt der pU nur Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Erst- und Zweitlinientherapie, jedoch nicht diejenigen mit Rezidiven oder Refraktärität weiterer Therapielinien, die gemäß Fachinformation [4] ebenfalls im Betrachtungsjahr zur Zielpopulation gehören.

Zusammenfassend ist die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet und stellt tendenziell eine Unterschätzung dar.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Unter Bezugnahme auf Daten des ZfKD zur Inzidenz der lymphatischen Leukämie in den Jahren 2009 bis 2016 bei Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 29 Jahren [5] geht der pU davon aus, dass sich die Inzidenz der ALL in den Jahren 2017 bis 2022 innerhalb einer Spanne von 566 bis 604 Fällen pro Jahr bewegt.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU veranschlagt – übereinstimmend mit dem Beschluss des G-BA im vorherigen Verfahren [2] – eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs. Der Fachinformation sind keine Angaben zu einer maximalen Anzahl an Behandlungen pro Jahr zu entnehmen [4].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Angaben der Fachinformation [4]. Demnach wird Tisagenlecleucel in der Indikation B-Zell-ALL gewichtsabhängig verabreicht. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 50 kg werden $0,2$ bis $0,5 \times 10^6$ Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-positive lebensfähige T-Zellen je kg Körpergewicht infundiert. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von über 50 kg werden gewichtsunabhängig $0,1$ bis $2,5 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen infundiert.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum 15.03.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Leukapherese sowie für eine chemotherapeutische Lymphozytendepletion inklusive der Infusion von Tisagenlecleucel einschließlich einer Prämedikation mit Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum anfallen. Die vom pU genannten Leistungen entsprechen den Angaben in der Fachinformation [4].

Für die Leukapherese gibt der pU Kosten in Höhe von 3839,92 € bis 11 727,39 € für eine stationäre Durchführung an. Für die Kosten bei einer ambulanten Durchführung sind nach seiner Auskunft keine veröffentlichten Daten vorhanden. Die vom pU veranschlagten Kosten für die stationäre Leukapherese basieren wie bereits im Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel für das Anwendungsgebiet ALL aus dem Jahr 2018 [1] auf den diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) A42B und A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender), da nach Auskunft des pU der neue Operationen-und-Prozedurenschlüssel(OPS)-Code 5-410.30 „Autogen, T-Zellen zur Ex-vivo-Kultur und tumorspezifischen In-vitro-Aufbereitung, Inkl.: Entnahme von T-Zellen zur Herstellung von CAR-T-Zellen“ im aktuellen DRG-System noch keine spezifische DRG auslöst. Somit ist auch unklar, ob dieser OPS-Code eine der beiden oben genannten DRGs – statt einer anderen – auslöst. Im Rahmen des vorigen Verfahrens hat der G-BA beschlossen, dass die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 Arzneimittelgesetz (AMG) ist und daher diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel anfallen [2].

Für die ambulante chemotherapeutische Lymphozytendepletion, eine stationär vorgenommene Infusion von Tisagenlecleucel und die Prämedikation betragen die Kosten laut pU 3817,21 € bis 4601,75 €. Die angegebene Kostenspanne beinhaltet die Arzneimittelkosten der regelhaften Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid sowie der Kombination von Cytarabin und Etoposid, die unter bestimmten, in der Fachinformation näher beschriebenen Umständen, alternativ verabreicht wird [4]. Der pU weist zusätzlich Kosten für den Fall aus, dass auch die chemotherapeutische Lymphozytendepletion stationär erfolgt. Dies berücksichtigt er jedoch nicht in der weiteren Kostenberechnung. In der oben angegebenen Spanne sind Kosten von 3656,53 € für einen stationären Aufenthalt zur stationären Infusion von Tisagenlecleucel enthalten, unter Annahme einer Verweildauer von 5 Tagen auf Basis der DRG R63I, wodurch

nach Darstellung des pU auch die Kosten für die Prämedikation abgegolten sind. Der pU weist jedoch darauf hin, dass die anfallenden Kosten stark abweichen können. Im Beschluss des G-BA vom 07.03.2019 wurden für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion ausschließlich die Arzneimittelkosten für Fludarabin und Cyclophosphamid veranschlagt [2].

Die vom pU angegebene Spanne der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ist nicht abschließend bewertbar.

Die vom pU angegebene Spanne der Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 405 € bis 486 € ist plausibel für die Durchführung einer ambulanten Lymphozytendepletion. Die Obergrenze basiert auf der regelhaften Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid. Die Untergrenze basiert auf der zusätzlich in der Fachinformation aufgeführten Kombination von Cytarabin und Etoposid [4].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in Höhe von 283 062,13 € bis 291 815,14 € beinhalten die Arzneimittelkosten für Tisagenlecleucel und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten für Tisagenlecleucel in Höhe von 275 000 € pro Patientin bzw. Patient sind nachvollziehbar und plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 7657,13 € bis 16 329,14 € pro Patientin bzw. Patient sind nicht bewertbar. Die vom pU angegebenen Kosten, die gemäß Hilfstaxe zusätzlich anfallen (405 €–486 €), sind bei einer ambulanten chemotherapeutischen Lymphozytendepletion plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass derzeit keine Abschätzung eines Versorgungsanteils erfolgen kann. Zudem weist er darauf hin, dass aufgrund der einmaligen Gabe von Tisagenlecleucel keine Therapieabbrüche zu berücksichtigen sind. Er stellt Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [4] dar, die Zahl der Patientinnen und Patienten mit den entsprechenden Kontraindikationen betrachtet der pU für die Ermittlung der Versorgungsanteile jedoch als vernachlässigbar. Zusätzlich ist Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformation zu entnehmen, dass die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion zu beachten sind. Dies wird vom pU nicht berücksichtigt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, aus denen sich Unsicherheiten in einzelnen Zwischenschritten der Schätzung ergeben, die zudem tendenziell zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation führen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten für Tisagenlecleucel, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß

Hilfstaxe. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Tisagenlecleucel sind nachvollziehbar und plausibel. Die angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht bewertbar. Die Kosten, die gemäß Hilfstaxe zusätzlich anfallen, sind plausibel für die Durchführung einer ambulanten Lymphozytendepletion.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Tisagenlecleucel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet: Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tisagenlecleucel	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL	43–80	Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, aus denen sich Unsicherheiten in einzelnen Zwischenschritten der Schätzung ergeben, die zudem tendenziell zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation führen.
<p>a. Angabe des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; B-Zell-ALL: akute lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Tisagenlecleucel	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL	283 062,13–291 815,14	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Tisagenlecleucel in Höhe von 275 000 € pro Patientin bzw. Patient sind nachvollziehbar und plausibel. Die angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nicht abschließend bewertbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU. Diese Angaben beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; B-Zell-ALL: akute lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 12.09.2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/386/#dossier>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) [online]. 07.03.2019 [Zugriff: 25.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3701/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Novartis Europharm. Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 27.06.2019]. URL: www.fachinfo.de.
5. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: ALL (C91.0); Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland [online]. 2019 [Zugriff: 02.01.2020]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
6. Kompetenznetz Leukämien. ALL-Klassifikation [online]. 10.03.2015 [Zugriff: 18.06.2019]. URL: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/all/klassifikation/>.
7. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1371-1381.
8. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22(12): 2142-2150.
9. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 648-654.
10. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003; 101(10): 3835-3839.

11. Einsiedel HG, Von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7942-7950.
12. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2339-2347.
13. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24(2): 265-284.
14. Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(3): 435-440.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2019 [Zugriff: 02.01.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
16. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 08.01.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G18-11 [online]. 13.12.2018 [Zugriff: 17.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 689). URL: https://www.iqwig.de/download/G18-11_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.