

Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie)

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

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 12th, 13th, and 14th segments from the left.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G23-22

Version: 1.0

Stand: 28.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1680

DOI: 10.60584/G23-22

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

04.09.2023

Interne Projektnummer

G23-22

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/G23-22>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/G23-22>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Tobias Effertz
- Stefan Kobza
- Kristina Schaubert
- Anja Schwalm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	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 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	8
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	9
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	10
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	10
3.2.1 Behandlungsdauer.....	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	11
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten	12
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	13
3.2.7 Versorgungsanteile.....	14
4 Literatur	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	10
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
B-Zell-ALL	akute lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
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)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
T-Zell-ALL	akute lymphatische Leukämie vom T-Zell-Typ
VerfO	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Tisagenlecleucel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.

1.2 Verlauf des Projekts

Tisagenlecleucel ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist.

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

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

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.09.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren Dossiers vorgelegt. Das 1. Dossier wurde dem IQWiG am 14.09.2018 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 07.03.2019 eine Befristung bis zum 15.03.2020 aus [1]. Das 2. Dossier wurde dem IQWiG am 18.03.2020 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.09.2020 eine Befristung bis zum 01.09.2023 aus [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tisagenlecleucel erneut, wenn die 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).

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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 und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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

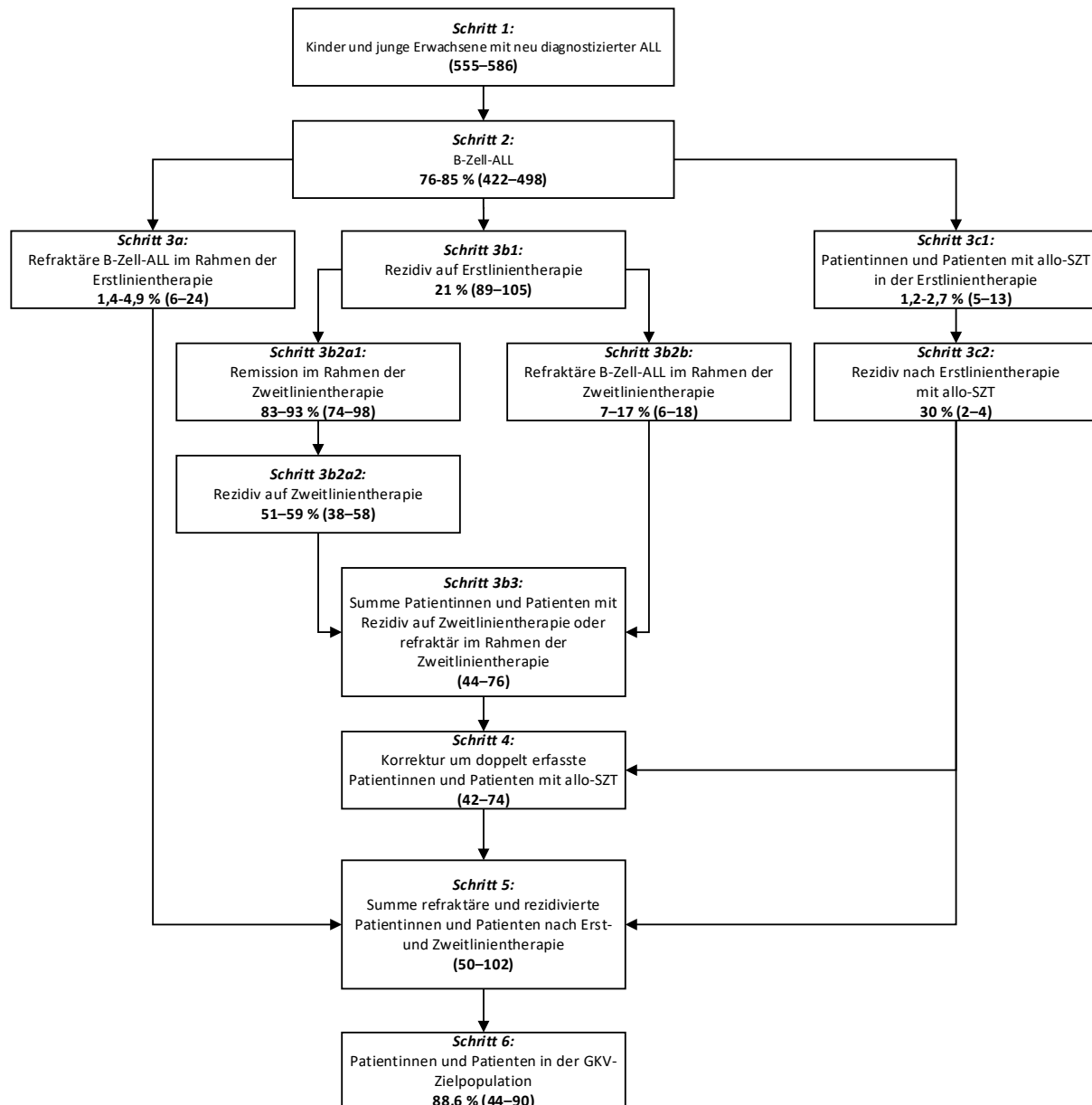
Der pU stellt die Erkrankung der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [4]. Demnach wird Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer Leukämie vom B-Zell-Typ (B-Zell-ALL) angewendet.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in der folgenden Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Das Vorgehen des pU entspricht weitgehend dem Vorgehen im vorherigen Verfahren zu Tisagenlecleucel (siehe die zugehörige Dossierbewertung [5] für weitere Angaben zu einzelnen Herleitungsschritten).



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

ALL: akute lymphatische Leukämie; allo-SZT: allogene Stammzelltransplantation; B-Zell-ALL: akute lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Kinder und junge Erwachsene mit neu diagnostizierter ALL

Analog zu seinem Dossier aus dem Jahr 2020 im gleichen Anwendungsgebiet [6] zieht der pU zunächst die Inzidenz der lymphatischen Leukämie in Deutschland (C91.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation [ICD-10-GM]) für das aktuellste verfügbare Jahr, hier 2019, auf Basis von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD)

im Robert Koch-Institut (RKI) mit Stand vom 13.09.2022 [7] heran und gibt hierzu an, es handele sich um die Inzidenz der ALL.

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 der pU eine Spanne von 555 bis 586 Fällen mit neu diagnostizierter ALL, die er als Grundlage für die weitere Berechnung heranzieht.

Schritt 2: B-Zell-ALL

Der pU entnimmt für die Untergrenze aus einer Onkopedia-Quelle [8] zur ALL auf Basis von Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL), dass 76 % der ALL-Fälle der B-Zelllinie entspringen.

Für die Obergrenze entnimmt der pU einer Publikation von Bhojwani et al. [9], dass 85 % der ALL-Fälle in der Kindheit zur B-Zelllinie zählen.

Schritte 3 und 4: Refraktärität oder Rezidiv

Die Anzahlen der Patientinnen und Patienten, bei denen

- eine Refraktärität im Rahmen der Erstlinientherapie,
- ein Rezidiv oder eine Refraktärität auf die 2. Therapielinie oder
- ein Rezidiv nach Transplantation entsteht,

leitet der pU jeweils separat her:

Schritt 3a: Refraktäre B-Zell-ALL im Rahmen der Erstlinientherapie

Der pU zieht zur Ermittlung des Anteils refraktärer B-Zell-ALL-Fälle im Rahmen der Erstlinientherapie eine Publikation von Schrappe et al. [10] heran, in welcher Daten zu Kindern und Jugendlichen aus verschiedenen Ländern mit Vorläufer-B-Zell-ALL oder akuter lymphatischer Leukämie vom T-Zell-Typ (T-Zell-ALL) aus dem Zeitraum 1985 bis 2000 untersucht wurden. 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 refraktär auf die Induktionstherapie sind.

Schritte 3b1 bis 3b3: Rezidiv oder Refraktärität auf die 2. Therapielinie

Weiterhin bestimmt der pU zunächst über mehrere Schritte (3b1 bis 3b2a2) die Patientengruppe mit einem Rezidiv auf die Zweitlinientherapie sowie in Schritt 3b2b die Patientengruppe mit Refraktärität im Rahmen der Zweitlinientherapie.

Der pU zieht hierzu zunächst für Schritt 3b1 eine Publikation von Nguyen et al. [11] mit Befunden zu Kindern mit neu diagnostizierter Vorläufer-B-Zell-ALL oder T-Zell-ALL des Zeitraumes 1988 bis 2002 heran, aus der er folgert, dass etwa 21 % der Patientinnen und Patienten mit ALL nach einer Behandlung ein Rezidiv erleiden und dementsprechend eine Zweitlinientherapie erhalten.

Anschließend schätzt der pU in Schritt 3b2a1 den Anteil der Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer Zweitlinientherapie eine Remission erlangen. Hierzu entnimmt er der retrospektiven Kohortenstudie von Ko et al. [12] zu Patientinnen und Patienten zwischen 0 und 21 Jahren mit diagnostizierter Vorläufer-B-Zell-ALL oder T-Zell-ALL und Behandlung zwischen 1995 und 2004 einen Anteil von 83 % für diejenigen mit Frührezidiv (< 36 Monate nach Erstdiagnose) und einen Anteil von 93 % für diejenigen mit Spätrezidiv (≥ 36 Monate nach Erstdiagnose), die bei einer Zweitlinientherapie eine Remission erlangen.

Mit Verweis auf 3 Literaturquellen [13-15], für die Daten zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus den Jahren 1983 bis 2001 untersucht wurden, gibt der pU in Schritt 3b2a2 an, dass 51 % bis 59 % der Patientinnen und Patienten, die zunächst auf die Zweitlinientherapie ansprechen, anschließend ein Rezidiv entwickeln.

Anschließend bestimmt der pU in Schritt 3b2b den Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht auf eine Zweitlinientherapie ansprechen. Bezug nehmend auf die Publikation von Ko et al. [12] nimmt der pU an, dass 7 % bis 17 % der Patientinnen und Patienten refraktär auf die Zweitlinientherapie sind.

Der pU bildet in Schritt 3b3 die Summe aus den Ergebnissen der Schritte 3b2a2 und 3b2b.

Schritt 3c: Rezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT) als Erstlinientherapie

Der pU gibt für Schritt 3c1 anhand einer Publikation von Möricke et al. [16], für die Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren im Zeitraum 1981 bis 2000 in 5 Studien eingeschlossen wurden, an, dass 1,2 % bis 2,7 % der Patientinnen und Patienten eine allo-SZT als Erstlinientherapie erhalten.

Anschließend entnimmt der pU für Schritt 3c2 einer Publikation von Crotta et al. [17], für die retrospektiv Registerdaten aus den USA der Jahre 2009 bis 2013 analysiert wurden, dass die Rezidivrate bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen von 3 bis 21 Jahre nach der 1. allo-SZT bei etwa 30 % liegt.

Schritt 4: Korrektur um doppelt erfasste Patientinnen und Patienten mit allo-SZT

Laut pU enthält das Ergebnis von Schritt 3b3 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 Therapierefraktärität korrigiert der pU die mögliche Doppelerfassung, indem er 2 Patientinnen und Patienten in Schritt 4 abzieht.

Schritt 5: Summe refraktäre und rezidierte Patientinnen und Patienten nach Erst- und Zweitlinientherapie

Der pU bildet die Summe der Ergebnisse aus den Schritten 3a, 3c2 und 4.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Basierend auf der Summe der geschätzten Patientenzahlen im Schritt 5 und einem vom pU angesetzten GKV-Anteil von 88,6 % berechnet der pU eine Anzahl von 44 bis 90 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, aber mit Unsicherheit in einzelnen Zwischenschritten behaftet und insgesamt tendenziell unterschätzt. Die Gründe für diese Bewertung werden nachstehend erläutert.

Zu Schritt 1: Inzidenz der ALL

Für die Ableitung der Inzidenz der ALL zieht der pU Daten des ZfKD heran, die sich nicht auf die Inzidenz der ALL beziehen, sondern auf die Inzidenz der lymphatischen Leukämie [7]. Jedoch wird die Abweichung in der vorliegenden Bewertung nicht als maßgeblich eingeschätzt.

Zu Schritt 2: Anteilswert zur B-Zelllinie

Zur oberen Grenze des vom pU veranschlagten Anteilswerts für die B-Zelllinie (85 %) ist der Publikation von Bhojwani et al. [9] nicht zu entnehmen, woher der Anteilswert stammt bzw. wie dieser abgeleitet wurde. Weitere Unsicherheit resultiert daraus, dass dieser Anteilswert für die Kindheit angegeben ist und damit unklar bleibt, inwieweit sich dieser – wie vom pU durchgeführt – auf die Population der 0- bis 29-jährigen Patientinnen und Patienten übertragen lässt.

Zu den Schritten 3a bis 3c2: Anteilswerte zu Refraktärität und Rezidiven

Unsicherheiten entstehen insbesondere durch die Übertragung von Anteilswerten, deren Grundgesamtheit sich nicht auf die B-Zell-ALL, sondern auf andere Formen der ALL beziehen [10-17]. Des Weiteren handelt es sich um Daten mit teils stark eingeschränkter Aktualität oder Bezug auf Regionen außerhalb Deutschlands, sodass die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich ist. Zusätzlich berücksichtigt der pU nur innerhalb von

1 Jahr neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Erst- und Zweitlinientherapie, jedoch nicht diejenigen, die in früheren Jahren neu erkrankt waren und im Betrachtungsjahr ein Rezidiv oder eine Refraktärität auf eine spätere Therapielinie aufweisen und die gemäß Fachinformation [4] ebenfalls zur Zielpopulation gehören.

Einordnung unter Berücksichtigung der Angaben aus einem früheren Verfahren

Der pU wendet weitgehend sein bisheriges Vorgehen in den Dossiers zur frühen Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel für das Anwendungsgebiet ALL aus den Jahren 2018 und 2020 [6,18] an. Die nun im Vergleich zum letzten Dossier (43 bis 80 [6]) etwas höheren (44 bis 90) Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation sind auf die folgenden Unterschiede zurück zu führen:

- aktuellere Daten (für das Jahr 2019) als damals (für das Jahr 2016 [6]) in Schritt 1,
- eine Spanne von 76 % bis 85 % statt damals ausschließlich 76 % [6] in Schritt 2 und
- ein etwas höherer GKV-Anteil von 88,6 % im Vergleich zu damals 87,7 % [6] in Schritt 6.

Da sowohl die im letzten Dossier [6] als auch die nun angegebene Spanne der Patientenzahlen eine tendenzielle Unterschätzung darstellen, stellt die höhere von beiden Spannen (44 bis 90 auf Basis des nun vorliegenden Dossiers) – auch wegen aktuellerer Daten sowie der Spanne zu pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit B-Zell-ALL– eine bessere Annäherung für die GKV-Zielpopulation dar. Jedoch ist aus den oben genannten Gründen auch diese Spanne mit Unsicherheit behaftet.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Unter Bezugnahme auf Daten des ZfKD zur Inzidenz der lymphatischen Leukämie in den Jahren 2010 bis 2019 bei Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 29 Jahren [7] geht der pU davon aus, dass sich die Inzidenz der ALL in den Jahren bis 2025 innerhalb einer Spanne von 561 bis 619 Fällen pro Jahr bewegt.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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 einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) ALL vom B-Zell-Typ	44–90	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet und stellt tendenziell eine Unterschätzung dar. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind: Unsicherheit <ul style="list-style-type: none"> ▪ unklare Übertragbarkeit der Anteilswerte aus den genutzten Quellen aufgrund unbekannter Datenbasis, abweichender Altersgruppen, Erkrankung und / oder Regionen sowie ▪ stark eingeschränkte Aktualität der genutzten Studien Unterschätzung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Erst- und Zweitlinientherapie
<p>a. Angabe des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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 aus dem Jahr 2020 [2] – eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs. Der Fachinformation [4] sind keine Angaben zu einer maximalen Anzahl an Behandlungen pro Jahr zu entnehmen.

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 5×10^6 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 zum Klinikeinkaufspreis von Tisagenlecleucel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023 wieder.

Nach Angaben des pU wird dieser Wirkstoff nicht über den Großhandel vertrieben und ist nicht umsatzsteuerpflichtig. Er unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Diese Angaben des pU sind nachvollziehbar.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [19] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2023 ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Tisagenlecleucel vereinbart werden kann.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus der Fachinformation [4] ergeben, sind für den ambulanten Bereich beim Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023 weitgehend nachvollziehbar.

Der pU berücksichtigt Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2023) für das gemäß Fachinformation [4] notwendige Screening auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus und das humane Immundefizienzvirus, welche vor Verabreichung des Wirkstoffs Tisagenlecleucel angezeigt sind.

Weiterhin berücksichtigt der pU im Rahmen einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion für Cyclophosphamid und Fludarabin sowie Cytarabin und Etoposid Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Herstellung. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [20,21]. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung der Infusionen der Chemotherapie gemäß EBM bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt. Für den stationären Bereich können abweichende Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung jeweils über Erlöse aus diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) abgerechnet werden. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausesindividuellen NUB-Entgelt kann für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt 3.2.3) jeweils ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in Höhe von 266 105,65 € bis 266 565,01 € bei Lymphozytendepletion mit Fludarabin und Cyclophosphamid bzw. 265 680,87 € bis 265 959,45 € bei Lymphozytendepletion mit Cytarabin und Etoposid beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten (Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) entsprechend der Lauer-Taxe sind für Tisagenlecleucel plausibel. Es können jedoch davon abweichende krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte vereinbart werden.

Es könnten außerdem bei einer ambulanten Durchführung der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden (z. B. für die Infusionstherapie gemäß EBM). Die Kosten gemäß Hilfstaxe, die aus der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion resultieren, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Die Kosten im Rahmen der stationären Gabe können abweichen.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Tisagenlecleucel	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) ALL vom B-Zell-Typ	265 000	505,65–965,01 ^b bzw. 180,87–459,45 ^c	600 ^b bzw. 500 ^c	266 105,65–266 565,01 ^b bzw. 265 680,87–265 959,45 ^c	<p>Die Arzneimittelkosten (Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden.</p> <p>Für die ambulante Verabreichung der Vorbehandlung zur Lymphozytendepletion können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.</p> <p>Die Kosten gemäß Hilfstaxe können unter der Annahme einer ambulanten Vorbehandlung zur Lymphozytendepletion je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.</p> <p>Im Rahmen der stationären Gabe können abweichende Kosten entstehen.</p>
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Kosten unter Berücksichtigung einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion aus Cyclophosphamid und Fludarabin</p> <p>c. Kosten unter Berücksichtigung einer alternativen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion aus Cytarabin und Etoposid bei Patientinnen und Patienten mit bekannter hämorrhagischer Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Tisagenlecleucel. Zudem gibt der pU an, dass der konkrete Versorgungsanteil aufgrund von verschiedenen Faktoren und Einflussgrößen nur schwer geschätzt werden kann.

4 Literatur

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

1. 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]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3701/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Novartis Europharm. Fachinformation Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/022124>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-04_tisagenlecleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
6. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/533/#dossier>.
7. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lymphatische Leukämie (C91). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. 2022. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.

9. Bhojwani D, Yang JJ, Pui C-H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(1): 47-60. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.004>.
10. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1371-1381. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1110169>.
11. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22(12): 2142-2150. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.251>.
12. Ko RH, Ji L, Barnette P 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. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.2950>.
13. Tallen G, Ratei R, Mann G 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. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.25.1983>.
14. Borgmann A, Stackelberg A, Hartmann R 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. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V101.10.3835>.
15. Einsiedel HG, Stackelberg A, Hartmann R 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. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.1031>.
16. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A 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. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2009.257>.
17. 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. <https://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1384373>.
18. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/386/#dossier>.
19. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 08.03.2023]. URL: https://www.g-drug.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf.

20. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.