

IQWiG-Berichte – Nr. 689

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

**Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G18-11  
Version: 1.0  
Stand: 13.12.2018

# 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:**

14.09.2018

**Interne Auftragsnummer:**

G18-11

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://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:**

- Vjollcë Olluri
- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt

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

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

# Inhaltsverzeichnis

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

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	akute lymphatische Leukämie
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DRG	diagnosebezogene Fallgruppe
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## 1 Hintergrund

Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 zugelassen<sup>1</sup> ist. Für diese Präparate 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 Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur 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

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

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

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 an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU

---

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

(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. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

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.

## **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.

### 3 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 [2]. Demnach ist Tisagenlecleucel zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) 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 ALL in Deutschland für das aktuellste verfügbare Jahr 2014 auf Basis von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut mit Stand vom 29.11.2017 heran [3].

Um die Anzahl der Kinder und junger Erwachsener 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 516 bis 546 Fällen mit neu diagnostizierter ALL.

###### 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 [4], die sich auf Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) beziehen.

Er schätzt somit eine Spanne von 392 bis 415 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

Der pU zieht hierzu eine Publikation von Schrappe et al. (2012) [5] 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 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 genannten Anteilsspanne der im vorherigen Schritt berechneten Anzahl ermittelt der pU eine Zahl von 5 bis 20 Patientinnen und Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen.

b) Vorliegen eines Rezidivs nach einer Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie

Der pU zieht hierzu die Publikation von Möricke et al. (2010) [6] heran. Darin werden Ergebnisse aus 5 aufeinanderfolgenden Studien der Studiengruppe Berlin-Frankfurt-Münster mit Kindern unter 18 Jahren mit ALL, die im Zeitraum 1981 bis 2000 in die Studien eingeschlossen wurden, präsentiert. Der pU gibt anhand dieser Publikation an, dass 1,2 % bis 2,7 % der Patientinnen und Patienten eine allogene Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie erhalten. Auf Basis der genannten Anteilsspanne und der im Schritt 2) berechneten Anzahl ermittelt der pU eine Zahl von 5 bis 11 Patientinnen und Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie erhalten.

Anschließend entnimmt der pU der Publikation von Crotta et al. (2018) [7], bei der es sich um eine retrospektive Analyse von Registerdaten des Center for International Blood and Marrow Transplant Research handelt, dass die Rezidivrate nach der 1. Stammzelltransplantation bei etwa 30 % liegt. Basierend auf der von ihm berechneten Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie erhalten, ermittelt der pU eine Zahl von 2 bis 3 Patientinnen und Patienten, die nach der 1. Stammzelltransplantation ein Rezidiv aufweisen.

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

Der pU zieht hierzu die Publikation von Nguyen et al. (2008) [8] heran. Darin werden Ergebnisse aus klinischen Studien der Children's Oncology Group präsentiert. 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 auf eine Zweitlinientherapie ansprechen. 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 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.

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.

Laut pU enthält das Ergebnis von Schritt 3c) auch Patientinnen und Patienten, die nach einer Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie ein Rezidiv entwickelt hatten (siehe Schritt 3b) und auf eine nachfolgende Therapie refraktär waren oder ein Rezidiv entwickelt haben. Dementsprechend trifft er die Annahme, dass etwa die Hälfte der in Schritt 3b) ermittelten Anzahl auch ein Rezidiv aufweist oder refraktär auf die Zweitlinientherapie ist. Unter der Annahme der Höhe der Raten für Rezidive und Therapierefraktärität (siehe vorletzten Absatz), korrigiert der pU die Doppelerfassung, indem er 2 Patientinnen und Patienten abzieht.

Somit berechnet der pU 47 bis 52 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität auf eine 2. oder spätere Therapielinie.

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

Basierend auf der Summe der geschätzten Anzahlen im Schritt 3) und einem GKV-Anteil [13,14] von 86,5 % berechnet der pU eine Spanne von 47 bis 65 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, die in den Schritten 2 und 3 zu Unsicherheiten und zusätzlich in Schritt 3 zu einer Unterschätzung führen. Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar unter der Annahme, dass sie nicht durch die Unsicherheiten aufgewogen wird. Die maßgeblichen Gründe dafür werden im Folgenden erläutert.

#### ***Zu Schritt 2)***

Bei der vom pU herangezogenen Quelle des Kompetenznetzes Leukämien handelt sich um Sekundärliteratur [4]. Der vom pU entnommene Anteilswert von 76 % ist für die betrachtete Zielpopulation mit Unsicherheit versehen, da der Quelle nicht zu entnehmen ist, wie dieser Anteilswert ermittelt wurde. Weiterhin ist der Quelle nicht zu entnehmen, auf welche Altersgruppe sich der Anteil bezieht. Es ist daher nicht auszuschließen, dass der Anteil der ALL-Fälle, die der B-Zelllinie entspringen, höher oder niedriger ausfällt.

### ***Zu Schritt 3)***

#### *Unsicherheiten*

Die ausgewiesenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet, da sich die Anteilswerte zu einem großen Teil nicht auf die B-Zell-ALL, sondern auf den Subtyp Vorläufer-B-Zell-ALL oder (auch) andere Formen der ALL beziehen [5,6,8-12]. Dies entspricht jedoch nicht der Zielpopulation gemäß der Fachinformation [2], sodass die Übertragbarkeit der vom pU ausgewiesenen Anteilswerte fraglich ist. Zudem beziehen sich die vom pU verwendeten Literaturquellen zum einen teilweise nicht auf Deutschland, sodass die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist [5,7-9]. Zum anderen sind die Daten in ihrer Aktualität eingeschränkt [5,6,8-12]; teilweise stammen sie aus den 1980er-Jahren.

Des Weiteren nimmt der pU für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit refraktärer B-Zell-ALL an, dass alle Patientinnen und Patienten ohne Remission nach Erstlinientherapie im Umkehrschluss unter einer refraktären B-Zell-ALL erkranken und behandelt werden. Diese Annahme ist unsicher, da vor Beginn einer weiteren Intervention auftretende Sterbefälle unberücksichtigt bleibt.

Zu den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einem Ansprechen auf die Zweitlinientherapie zitiert der pU 3 Literaturquellen [10-12] und bildet eine Spanne (51 % bis 59 %). Der Obergrenze mit 59 % lässt sich entnehmen, dass sie sich neben den Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv (51 %) auch aus den refraktären Patientinnen und Patienten (8 %) ergibt. Hierbei beschreibt der pU nicht, weshalb er den Anteil der refraktären Patientinnen und Patienten mitzählt.

#### *Unterschätzung*

Der pU berücksichtigt nur Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Erst- und Zweitlinientherapie, jedoch nicht diejenigen mit späteren Rezidiven oder späterer Refraktärität, die gemäß Fachinformation [2] ebenfalls zur Zielpopulation gehören.

Zusätzlich besteht eine potenzielle Unterschätzung durch die eingeschränkte Beobachtungsdauer in den Studien [7,10-12], 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.

#### *Gesamtbewertung*

Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar unter der Annahme, dass sie nicht durch die Unsicherheiten aufgewogen wird.

## **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Bezugnahme auf Daten des ZfKD zur Inzidenz der ALL in den Jahren 2009 bis 2014 bei Patientinnen und Patienten im Alter von 0 bis 29 Jahren [3] geht der pU davon aus, dass sich die Inzidenz in den nächsten Jahren innerhalb der beobachteten Spanne von 545 bis 595 Fällen pro Jahr bewegt.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (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 geht von einer 1-maligen Gabe pro Patientin bzw. Patient pro Jahr aus und zitiert hierzu die Fachinformation [2]. Der Fachinformation sind keine Angaben zu einer maximalen Anzahl an Behandlungen pro Jahr zu entnehmen. Unter der Annahme, dass Patientinnen und Patienten nicht häufiger als 1-mal pro Jahr mit Tisagenlecleucel behandelt werden, ist die Angabe des pU plausibel.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Angaben der Fachinformation [2]. Demnach wird Tisagenlecleucel 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 gewichts-unabhängig  $0,1$  bis  $2,5 \times 10^8$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen infundiert.

#### **3.2.3 Kosten**

Der pU nimmt an, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt. Der Fachinformation ist zwar keine Beschränkung auf die stationäre Versorgung zu entnehmen, sondern dort ist beschrieben, dass Tisagenlecleucel in der Zulassungsstudie auch im ambulanten Rahmen angewendet wurde [2]. Allerdings ist der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.10.2018 lediglich ein Klinikpreis zu entnehmen.

Tisagenlecleucel ist in 1 bis 3 Infusionsbeuteln zu insgesamt 1,2 Millionen bis 600 Millionen CAR-T-Zellen erhältlich. Der pU ermittelt die Kosten auf Basis des Herstellerabgabepreises in Höhe von 320 000 € plus 19 % Umsatzsteuer. Die vom pU angegebenen Kosten entsprechen den Angaben in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15.10.2018.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt an, dass Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Leukapherese in Höhe von 3859,10 € bis 14 063,37 € und für eine chemotherapeutische Lymphozyten-depletion in Kombination mit einer Infusion von Tisagenlecleucel einschließlich einer Prämedikation mit Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum in Höhe von 4798,71 € bis 9687,63 € anfallen. Die vom pU genannten Leistungen entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2]. Jedoch stellen die vom pU veranschlagten Kosten für die Leukapherese die vollständigen Erlöse der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) A42B und A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender) dar. Erstens ist unklar, ob die Abrechnung der Leukapherese im vorliegenden Anwendungsgebiet über eine dieser DRGs oder über eine andere DRG erfolgt. Zweitens sollen die vollständigen Erlöse nicht nur eine einzelne Prozedur (in diesem Fall die Leukapherese) abdecken, sondern alle Prozeduren, die für die jeweilige DRG kodiert werden (also auch Prozeduren, die sich nicht auf die Leukapherese beziehen). Insgesamt ist daher nicht bewertbar, inwieweit die vom pU angegebenen Kosten für die Leukapherese von den tatsächlichen Kosten abweichen. Dadurch ist auch die Summe der Kosten aller vom pU angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht bewertbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in Höhe von 389 457,81 € bis 404 551,00 € beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten in Höhe von 380 800 € pro Patientin bzw. Patient sind nachvollziehbar und plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 8657,81 € bis 23 751,00 € pro Patientin bzw. Patient sind dagegen nicht bewertbar (siehe Abschnitt 3.2.4).

### **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 [2] dar, deren Anteil der pU für die Ermittlung der Versorgungsanteile jedoch als vernachlässigbar betrachtet. 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, die einerseits zu Unsicherheiten und andererseits zu einer Unterschätzung führen. Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar unter der Annahme, dass sie nicht durch die Unsicherheiten aufgewogen wird.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Die Angaben des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind dagegen nicht bewertbar.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Tisagenlecleucel wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 <sup>a</sup>	Kommentar
Tisagenlecleucel	Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL	47–65	Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, die einerseits zu Unsicherheiten und andererseits zu einer Unterschätzung führen. Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar unter der Annahme, dass sie nicht durch die Unsicherheiten aufgewogen wird.
<p>a: Angabe des pU            ALL: akute lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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 Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder 2. oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL	389 457,81–404 551,00	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Die Angaben des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind dagegen nicht bewertbar.
<p>a: Angabe des pU. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Novartis. Kymriah: Fachinformation. 2018.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten am R-K-I. Krebsregisterdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut - Datenbankabfrage zur ALL. 2018. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
4. Kompetenznetz Leukämien. ALL-Klassifikation [online]. 10.03.2015 [Zugriff: 15.06.2018]. URL: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/all/klassifikation>.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
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-Munster 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. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf).

14. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2018 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/\\_Irbev01.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_Irbev01.html).