



IQWiG-Berichte – Nr. 924

**Tisagenlecleucel
(diffuses großzelliges B-Zell-
Lymphom) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G20-05
Version: 1.0
Stand: 09.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.03.2020

Interne Auftragsnummer

G20-05

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, Lymphom – großzelliges – diffuses – B-Zell-,
Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Tisagenlecleucel, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Health Care Costs,
Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	vi
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 B, 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 B, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	10
3.2.6 Versorgungsanteile	11
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
5 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	13

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Vorgehensweise des pU (Quelle: Modul 3 B
des Dossiers)..... 4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
auto-SZT	autologe Stammzelltransplantation
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker)
CORAL	Collaborative Trial in relapsed aggressive Lymphoma
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuse large B-Cell Lymphoma (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORCHARRD	Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-Cell Lymphoma
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 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 B, Abschnitt 3.2)

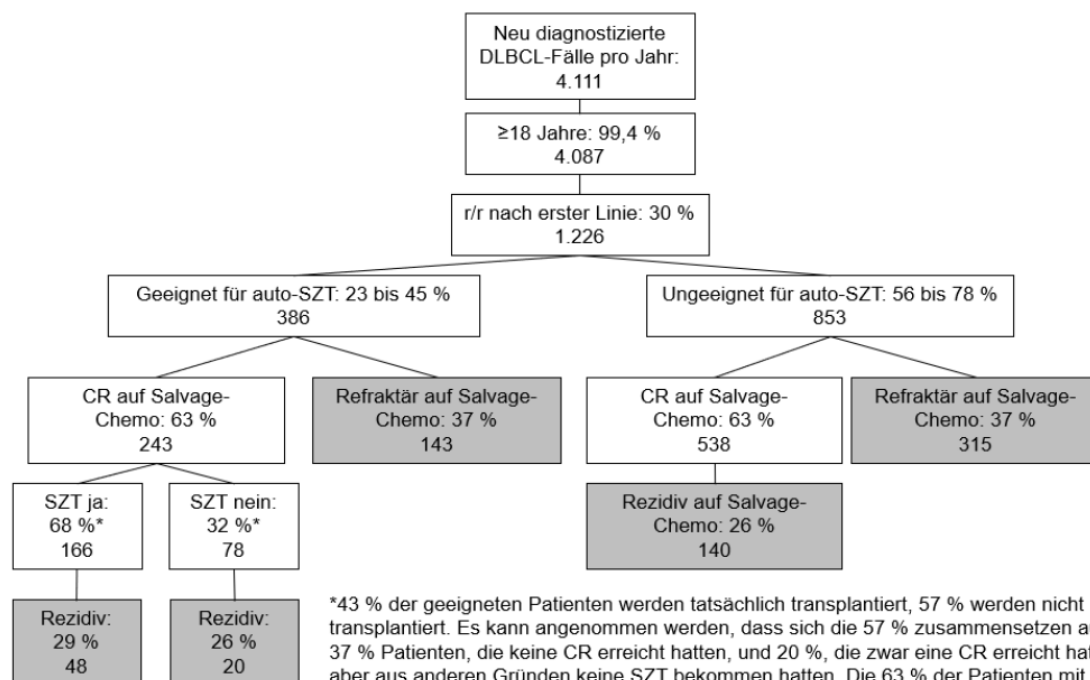
Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des DLBCL nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [4]. Demnach ist Tisagenlecleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie 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 mehreren Schritten. Die wesentlichen Schritte sind in der folgenden Abbildung, die Modul 3 B des Dossiers entnommen wurde, zusammenfassend dargestellt. Bei den in der Abbildung dargestellten Fallzahlen handelt es sich um vom pU berechnete Mittelwerte. In der nachfolgenden Beschreibung des Vorgehens des pU werden Unter- und Obergrenzen berichtet.



*43 % der geeigneten Patienten werden tatsächlich transplantiert, 57 % werden nicht transplantiert. Es kann angenommen werden, dass sich die 57 % zusammensetzen aus 37 % Patienten, die keine CR erreicht hatten, und 20 %, die zwar eine CR erreicht hatte, aber aus anderen Gründen keine SZT bekommen hatten. Die 63 % der Patienten mit CR setzen sich dann folglich zusammen aus 20 %, die trotz CR keine SZT bekommen hatten, und 43 %, die eine SZT bekommen hatten. Auf die Gesamtheit der Patienten mit CR bezogen sind dies 20/63=32 % und 43/63=68 %

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Vorgehensweise des pU (Quelle: Modul 3 B des Dossiers)

Nachfolgend werden die vom pU vorgenommenen Rechenschritte einzeln beschrieben.

1) Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL

Im Rahmen seiner Schätzungen der Inzidenz des DLBCL bildet der pU eine Spanne, wobei die Untergrenze aus den Angaben einer Publikation von Sant et al. (2010) [5] gebildet wird. In dieser sind Ergebnisse des HAEMACARE-Projekts enthalten, die sich auf neu an Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen sowie myeloische Leukämien Erkrankte beziehen, die in 44 europäischen Krebsregistern in den Jahren 2000 bis 2002 registriert wurden. Deutschland ist mit dem Krebsregister Saarland vertreten. Auf Basis der in der Publikation für das diffuse B-Zell-Lymphom angegebenen Inzidenzrate (3,8 pro 100 000 Einwohner), der in den beteiligten europäischen Registern erfassten Fälle sowie der gerundeten Anzahl an 83 Millionen in Deutschland lebenden Personen [6], schätzt der pU eine Untergrenze von 3162 inzidenten Patientinnen und Patienten mit DLBCL für das Jahr 2020. Für die Obergrenze zieht der pU die Angaben des vom Robert Koch-Institut publizierten Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 heran [7]. Dem Bericht entnimmt er eine mittlere Anzahl von 5060 jährlichen Neubildungen mit DLBCL in den Jahren 2011 bis 2013, die der pU als Obergrenze für inzidente Patientinnen und Patienten ansetzt und für die weitere Berechnung heranzieht.

2) Erwachsene mit neu diagnostiziertem DLBCL

Auf Basis der vom Statistischen Bundesamt [8] für das Jahr 2017 veröffentlichten tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten geht der pU von einem Anteil der Erwachsenen mit neu diagnostiziertem DLBCL von 99,4 % aus.

Er schätzt somit eine Spanne von 3143 bis 5030 DLBCL-Neuerkrankungen bei Erwachsenen pro Jahr.

3) Vorliegen einer Refraktärität oder eines Rezidivs nach der Erstlinientherapie

Laut pU gibt die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft European Society for Medical Oncology (ESMO) (2015) [9] an, dass 30 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL auf die Primärtherapie ein Rezidiv entwickeln oder refraktär sind.

Unter dieser Annahme berechnet er eine Spanne von 943 bis 1509 jährlich neu erkrankten Erwachsenen mit DLBCL, die eine Refraktärität oder ein Rezidiv auf die Primärtherapie entwickeln.

Die Anzahl der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie leitet der pU getrennt für diejenigen her, für die eine autologe Stammzelltransplantation (auto-SZT) nicht geeignet (Schritt 4) bzw. geeignet ist (Schritt 5).

4) Für eine auto-SZT nicht geeignete Patientinnen und Patienten

Der pU entnimmt der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2018) [10], dass eine auto-SZT bei Patientinnen und

Patienten im Alter von über 60 bis 70 Jahre nicht empfohlen wird. Auf Basis der vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2017 veröffentlichten tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten [8] geht der pU davon aus, dass 78 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL über 60 Jahre und 56 % über 70 Jahre alt sind.

Auf dieser Basis schätzt er eine Spanne von jährlich 528 bis 1177 Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine auto-SZT geeignet sind. Laut pU erhalten diese Patientinnen und Patienten als Zweitlinienbehandlung eine Salvage-Chemotherapie, sodass er die Anteile mit Refraktärität bzw. Rezidiv auf eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie wie folgt ermittelt:

a) Vorliegen einer Refraktärität auf eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie

Der pU zieht hierzu 2 Publikationen von Gisselbrecht et al. (2010, 2012) [11,12] heran. In diesen sind Ergebnisse der internationalen Collaborative-Trial-in-relapsed-aggressive-Lymphoma(CORAL)-Studie dargestellt. In die CORAL-Studie wurden zum größten Teil Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren mit rezidiviertem oder refraktärem CD20⁺-DLBCL eingeschlossen. Aus den Angaben in den beiden Publikationen leitet der pU ab, dass 63 % der Patientinnen und Patienten eine komplette Remission auf die Chemotherapie in der Zweitlinie aufwiesen. Der pU schließt daraus, dass 37 % der Patientinnen und Patienten refraktär waren.

Somit berechnet der pU eine Spanne von 195 bis 435 Erwachsenen mit DLBCL, die für eine auto-SZT nicht geeignet und refraktär auf eine Chemotherapie in der Zweitlinie sind.

b) Vorliegen eines Rezidivs auf eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie

Der pU zieht hierzu die Publikation von El Gnaoui et al. (2007) [13] heran. In der zugrunde liegenden Studie wurden 46 Patientinnen und Patienten im Alter von 43 bis 78 Jahren aus einer hämatologischen Abteilung eines Krankenhauses in Frankreich im Zeitraum von 2002 bis 2005 mit auswertbaren Daten eingeschlossen. Alle Patientinnen und Patienten wiesen bei Einschluss ein rezidiviertes oder refraktäres CD20⁺-Lymphom auf und wurden in der Studie mit einer Chemotherapie behandelt. 33 (72 %) der Patientinnen und Patienten wiesen ein DLBCL auf. Der pU entnimmt der Publikation, dass 26 % der DLBCL-Patientinnen und -Patienten nach der Chemotherapie ein Rezidiv entwickelten.

Diesen Anteil wendet der pU auf die 63 % der Patientinnen und Patienten an, für die er eine komplette Remission annimmt (siehe Ausführungen zu Schritt 4 a). Somit schätzt der pU eine Spanne von 87 bis 193 Erwachsenen mit DLBCL, die für eine auto-SZT nicht geeignet sind und die auf eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie ein Rezidiv entwickeln.

5) Für eine auto-SZT geeignete Patientinnen und Patienten

Analog zu Schritt 4 geht der pU davon aus, dass 23 % bis 45 % der Erwachsenen mit DLBCL und einer Refraktärität oder einem Rezidiv auf die Primärtherapie für eine auto-

SZT geeignet sind. Für die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten schätzt er somit eine Spanne von 347 bis 424.

- a) Vorliegen einer Refraktärität auf eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie im Rahmen einer Induktionstherapie vor einer auto-SZT

Analog zu Schritt 4 a geht der pU auch für die Patientenpopulation, die eine Refraktärität oder ein Rezidiv auf die Primärtherapie entwickelt und für die eine auto-SZT geeignet ist, davon aus, dass 37 % dieser Patientinnen und Patienten refraktär auf die Chemotherapie zur Induktion in der Zweitlinientherapie sind. Für die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten schätzt der pU somit eine Spanne von 128 bis 157.

- b) Vorliegen eines Rezidivs auf eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie im Rahmen einer Induktionstherapie vor einer auto-SZT

Hierbei unterscheidet der pU zwischen den Patientinnen und Patienten, die trotz Eignung für eine auto-SZT keine auto-SZT erhalten und ein Rezidiv entwickeln, und denjenigen, die eine auto-SZT erhalten und ebenfalls ein Rezidiv entwickeln.

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die trotz Eignung keine auto-SZT erhalten und ein Rezidiv entwickeln, zieht der pU Angaben zur CORAL-Studie [11,12] und zur Ofatumumab-versus-Rituximab-Salvage-Chemotherapy-in-relapsed-or-refractory-diffuse-large-B-Cell-Lymphoma(ORCHARRD)-Studie (2017) [14] heran. Den Publikationen zur CORAL-Studie [11,12] entnimmt er, dass 51 % der Patientinnen und Patienten eine auto-SZT erhielten. Der Publikation zur ORCHARRD-Studie [14] entnimmt der pU dagegen, dass 35 % der Patientinnen und Patienten eine auto-SZT erhielten, sodass er einen Mittelwert aus beiden Angaben bildet und somit für Patientinnen und Patienten mit Eignung für eine auto-SZT von einem Anteil von 43 % derjenigen ausgeht, die eine auto-SZT erhalten. Im Umkehrschluss nimmt er an, dass 57 % der für eine auto-SZT geeigneten Patientinnen und Patienten keine auto-SZT erhalten.

Der pU verweist auf den in Schritt 4 a ermittelten Anteilswert von 37 % der Patientinnen und Patienten, die auf eine Chemotherapie in der Zweitlinie refraktär sind, und entsprechend 63 %, die eine Remission erreichen. Darauf basierend trifft der pU die Annahme, dass sich der Anteilswert von 57 % (siehe oben) wie folgt zusammensetzt: 37 % ohne auto-SZT wegen ausbleibender Remission und 20 % ohne auto-SZT (aus anderen Gründen). Zudem geht der pU davon aus, dass sich die 63 % der Patientinnen und Patienten, die eine Remission erreichen, sich wiederum aus den 20 %, die trotzdem keine auto-SZT erhalten, und den verbleibenden 43 %, die folglich transplantiert werden, zusammensetzen. Dementsprechend berechnet der pU bezogen auf die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten, die für eine auto-SZT geeignet sind, einen Anteilswert von 32 % (20 % dividiert durch 63 %) ohne auto-SZT trotz Remission. Im Umkehrschluss schätzt er einen Anteilswert von 68 % der Patientinnen und Patienten, die infolge einer Remission eine auto-SZT erhalten.

Analog zu Schritt 4 b zieht der pU den Anteilswert von 26 % der Patientinnen und Patienten heran, die nach einer Remission auf eine Chemotherapie ein Rezidiv erleiden, und ermittelt somit 18 bis 22 Patientinnen und Patienten (32 % multipliziert mit 26 %), die trotz Remission keine auto-SZT erhalten und ein Rezidiv entwickeln.

Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach auto-SZT

Zur Ermittlung des Anteils der Patientengruppe, die nach einer auto-SZT ein Rezidiv entwickelt, zieht der pU die Publikation von Van den Neste et al. (2017) [15] heran, in der ebenfalls Ergebnisse der CORAL-Studie dargestellt werden. Der pU entnimmt der Publikation, dass 29 % der Patientinnen und Patienten mit einer auto-SZT im späteren Verlauf ein Rezidiv entwickelten.

Somit berechnet er eine Anzahl von 43 bis 53 Patientinnen und Patienten (68 % multipliziert mit 29 %), die nach einer auto-SZT ein Rezidiv entwickeln.

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

Basierend auf den Schritten 1 bis 5 und einem GKV-Anteil von 87,7 % [6,16] berechnet der pU eine Spanne von 451 bis 717 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU entspricht seinem Vorgehen im Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel für das Anwendungsgebiet DLBCL aus dem Jahr 2018 [1], mit Ausnahme der aktualisierten Bevölkerungszahlen in Schritt 1 sowie sehr gering abweichenden Prozentanteilen in 2 weiteren Schritten (99,4 % statt 99,5 % in Schritt 2 und 56 % bis 78 % statt 55 % bis 77 % in Schritt 4). Aus diesem Grund ergibt sich keine Änderung an der Bewertung der einzelnen Schritte zur Herleitung der GKV-Zielpopulation im Vergleich zur vorangegangenen Dossierbewertung [17]. Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend 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 Unsicherheiten entstehen insbesondere durch die vom pU getroffenen Annahmen und die verwendeten Quellen in den Schritten 1 bis 5. Eine tendenzielle Unterschätzung ergibt sich insbesondere in den Schritten 4 und 5 durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Zweitlinientherapie, jedoch nicht derjenigen mit späteren Rezidiven oder späterer Refraktärität, die gemäß Fachinformation 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 HAEMACARE-Projekts [5] und des vom Robert Koch-Institut publizierten Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [7] geht der pU davon aus, dass sich die Inzidenz der DLBCL in den Jahren 2018 bis 2022 innerhalb der ermittelten Spanne von 3162 bis 5060 Fällen pro Jahr bewegt.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (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 DLBCL gewichtsunabhängig verabreicht. Den Patientinnen und Patienten werden $0,6$ bis $6,0 \times 10^8$ Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-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 er Kosten in Höhe von 3839,92 € 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 DLBCL aus dem Jahr 2018 [1] auf der diagnosebezogenen Fallgruppe (DRG) 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 die oben genannte DRG – 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 zu berücksichtigen sind [2].

Für die ambulante chemotherapeutische Lymphozytendepletion, eine stationär vorgenommene Infusion von Tisagenlecleucel und die Prämedikation betragen die Kosten laut pU 2931,36 € bis 3757,03 €. Die angegebene Kostenspanne beinhaltet die Arzneimittelkosten der regelhaften Kombination von Fludarabin und Cyclophosphamid sowie von Bendamustin. Letzteres wird unter bestimmten, in der Fachinformation näher beschriebenen Umständen, alternativ verabreicht [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 2538,39 € für einen stationären Aufenthalt zur stationären Infusion von Tisagenlecleucel unter Annahme einer Verweildauer von 5 Tagen auf Basis der DRG R61H enthalten, 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.

Des Weiteren setzt der pU Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe für die Durchführung einer ambulanten Lymphozytendepletion in Höhe von 648 € an. Dieser Betrag entspricht der Summe der Kosten, die entsprechend der Hilfstaxe für die Verabreichung der beiden möglichen Chemotherapieregime (Fludarabin und Cyclophosphamid sowie Bendamustin) anfallen. Da jedoch laut Fachinformation [4] nur eines dieser Regime verabreicht wird, sind die Kosten überschätzt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in Höhe von 282 419,28 € bis 283 244,95 € 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 6771,28 € bis 7596,95 € pro Patientin bzw. Patient sind nicht bewertbar. Die vom pU angegebenen Kosten, die bei einer ambulanten chemotherapeutischen Lymphozytendepletion gemäß Hilfstaxe zusätzlich anfallen (648 €), sind überschätzt.

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 angegebenen Kosten, die bei einer ambulanten chemotherapeutischen Lymphozytendepletion gemäß Hilfstaxe zusätzlich anfallen, sind überschätzt.

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 Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

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	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	451–717	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 DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; 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	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	282 419,28–283 244,95	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 angegebenen Kosten, die bei einer ambulanten chemotherapeutischen Lymphozytendepletion gemäß Hilfstaxe zusätzlich anfallen, sind überschätzt.
<p>a. Angaben des pU. Die Angaben beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; 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/385/#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 (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. [Zugriff: 25.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_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. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood 2010; 116(19): 3724-3734.
6. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 10.01.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. [Zugriff: 25.10.2019]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html.
8. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2017 (Auszug) [online]. 27.11.2018 [Zugriff: 19.06.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>.
9. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5): v116-v125.

10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 11.2018 [Zugriff: 10.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
11. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4184-4190.
12. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4462-4469.
13. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1363-1368.
14. Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, Kuliczowski K et al. Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the ORCHARRD Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(5): 544-551.
15. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(2): 216-221.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2019 [Zugriff: 10.01.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G18-10 [online]. 13.12.2018 [Zugriff: 17.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 690). URL: https://www.iqwig.de/download/G18-10_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.