



IQWiG-Berichte – Nr. 1112

**Autologe Anti-CD19-
transduzierte CD3-positive
Zellen
(Mantelzell-Lymphom) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G21-08
Version: 1.0
Stand: 12.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.02.2021

Interne Auftragsnummer

G21-08

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

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Eva Höfer
- Anja Schwalm
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Antigene – CD19-, Lymphom – Mantelzell-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Antigens – CD19, Lymphoma – Mantle-Cell, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Cluster of Differentiation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MCL	Mantle Cell Lymphoma (Mantelzell-Lymphom)
O.I.s	Oncology Information Service
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Autologe Anti-CD(Cluster of Differentiation)19-transduzierte CD3-positive Zellen sind ein Arzneimittel zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms (MCL). Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen sind 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

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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 nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

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

Zum Zwecke der besseren Lesbarkeit der Bewertung wird der Wirkstoff „Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen“ verkürzt als „Anti-CD19-CAR(Chimärer Antigen-Rezeptor)-T-Zellen“ bezeichnet.

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

Das MCL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [2]. Demnach werden Anti-CD19-CAR-T-Zellen angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase(BTK)-Inhibitor einschließen.

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 im Folgenden beschrieben werden und in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt sind.

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien auf Basis einer stichprobenbasierten Analyse	-	-
	in der Drittlinientherapie (Patientengruppe 1a)	-	429–639
	in der Viertlinientherapie (Patientengruppe 1b)	-	86–112
2	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen (Zielpopulation)	-	119–170
2a	davon in der Drittlinientherapie mit Ibrutinib-Behandlung in der Zweitlinie	18	75–115
2b	davon in der Viertlinientherapie mit Ibrutinib-Behandlung in der Drittlinie	49	42–55
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,84	105–149
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien

Die Datengrundlage zur Bestimmung der Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit MCL, die 2 oder mehr systemische Therapien erhalten haben und sich somit in der 3. oder einer späteren Therapielinie befinden, bildet laut pU eine Analyse des Marktforschungsinstituts Oncology Information Services (O.I.s). mit dem Titel „TherapieMonitor MCL 3L+“. Nach Angaben des pU umfasste das Projekt die retrospektive, anonymisierte Dokumentation von Therapieverläufen von Patientinnen und Patienten mit MCL in der 3. oder späteren Therapielinie. Dokumentiert wurde in 30 Zentren in Deutschland, wovon 2 Universitätskliniken, 13 nicht universitäre Krankenhäuser und 15 hämato-onkologische Praxen darstellten. Basierend auf Daten in den Patientenakten wurden 98 Patientinnen und Patienten, die folgende Kriterien erfüllten, eingeschlossen:

- 1) Vorliegen einer Diagnose des MCL gemäß Code C83.1 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsberufe, 10. Revision (ICD-10),
- 2) in Therapie befindlich in der 3. oder späteren Therapielinie auf Basis eines Eintrags in der Patientenakte sowie
- 3) Vorliegen einer Therapieentscheidung (Start, Änderung oder Ende einer Therapie) zwischen Juli und Dezember 2019.

Demnach wurden vermutlich über eine Hochrechnung 429 bis 639 Patientinnen und Patienten pro Jahr in der Drittlinietherapie (Patientengruppe 1a) und 86 bis 112 Patientinnen und Patienten pro Jahr in der Viertlinientherapie (Patientengruppe 1b) behandelt. Nach Angaben des pU liegen Daten zur Behandlung der Patientinnen und Patienten über die Viertlinie hinaus nicht vor.

Schritt 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen

Für die Abschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die 2 oder mehr systemische Therapien erhalten haben und sich somit in der 3. oder späteren Therapielinie befinden, zieht der pU wiederum Daten aus der in Schritt 1 genannten Analyse heran.

In der Erstlinie erhielten nach Angaben des pU 98 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison in Kombination mit Rituximab. In der Zweitlinie wurde nach Angaben des pU die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit einer Kombination von Chemotherapie (Bendamustin) und Rituximab behandelt. Damit hätten nahezu alle Patientinnen und Patienten in der 3. oder späteren Therapielinie bereits 2 systemische Therapien erhalten.

Schritt 2a: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL in der Drittlinientherapie mit Ibrutinib-Behandlung in der Zweitlinie

Ibrutinib ist laut pU der derzeit einzige in Deutschland zugelassene BTK-Inhibitor. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich in der Drittlinie befanden und in der Zweitlinie Ibrutinib erhalten hatten, lag nach Angaben des pU gemäß Daten des „TherapieMonitor MCL 3L+“ bei 18 %. Der pU wendet diesen Anteil auf die ermittelte Spanne für Patientengruppe 1a aus Schritt 1 an und berechnet eine Anzahl von 75 bis 115 Patientinnen und Patienten für diesen Teilschritt.

Schritt 2b: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL in der Viertlinientherapie mit Ibrutinib-Behandlung in der Drittlinie

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die sich in der Viertlinie befanden und in der Drittlinie Ibrutinib erhalten hatten, betrug nach Angaben des pU gemäß Daten des „TherapieMonitor MCL 3L+“ 49 %. Der pU wendet diesen Anteil auf die ermittelte Spanne für Patientengruppe 1b aus Schritt 1 an und berechnet eine Anzahl von 42 bis 55 Patientinnen und Patienten für diesen Teilschritt.

Insgesamt ermittelt er somit eine Spanne von 119 bis 170 Patientinnen und Patienten, die sich in der Dritt- oder Viertlinie befinden und mit einem BTK-Inhibitor vorbehandelt wurden, als Summe aus den Teilschritten 2a und 2b als Zielpopulation.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Anwendung eines GKV-Anteils von 87,84 % [3,4] ermittelt er eine Spanne von 105 bis 149 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist insbesondere aufgrund fehlender Angaben zu den verwendeten Datengrundlagen die angegebene Spanne von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien

Es fehlen in Modul 3 A grundlegende Angaben zur Methodik der vom pU herangezogenen Analyse von O.I.s. Es fehlen beispielsweise Angaben zu:

- den Auswahlkriterien der 30 dokumentierenden Zentren,
- Alter und Geschlecht der 98 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten,
- den Kriterien, nach denen die Patientinnen und Patienten den jeweiligen Therapielinien zugeordnet wurden.

Zudem liegen keine Angaben zur methodischen und rechnerischen Herleitung der Anzahlen der Patientinnen und Patienten der Gruppe 1a und 1b vor, d. h. insbesondere dazu, wie die

vermutlich vorgenommene Hochrechnung erfolgte und wie sich die vom pU angegebenen Spannen ermitteln ließen. Demzufolge sind die vom pU angegebenen Spannen für beide Patientengruppen (1a und 1b) mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen

Der pU gibt an, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie mit einer Kombination von Chemotherapie (Bendamustin) und Rituximab behandelt wurden. Allerdings fehlt eine genaue Angabe zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten.

Zudem sind die in den Teilschritten 2a und 2b ermittelten Anteilswerte aufgrund der bereits in der Bewertung zu Schritt 1 genannten fehlenden grundlegende Angaben zur Methodik des „TherapieMonitor 3L+“ mit Unsicherheit behaftet. Demzufolge ist die in Schritt 2 ermittelte Spanne von 119 bis 170 Patientinnen und Patienten für die Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Da Angaben zur Grundgesamtheit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL in der Analyse des pU fehlen, ist ein Vergleich zu bisherigen Verfahren in der Indikation MCL zur Plausibilisierung nicht möglich.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU liegen keine Daten hinsichtlich der Veränderung der Prävalenz und Inzidenz des MCL in Deutschland vor. Auf Basis konstant angenommener Prävalenz- und Inzidenzraten des MCL aus verschiedenen Quellen (5-Jahres-Prävalenzrate von 3,89 bis 5,45 je 100 000 [5-7]; Inzidenzrate von 0,91 bis 1,73 je 100 000 Personen [8,9]), die der pU auf die vorausberechnete jeweilige Gesamtbevölkerung Deutschlands der Jahre 2021 bis 2025 [10] bezieht, erwartet der pU nur minimale Veränderungen der Fallzahlen.

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 gibt korrekt gemäß der Angaben der Fachinformation [2] an, dass Anti-CD19-CAR-T-Zellen als 1-malige Infusion verabreicht werden.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2]. Demnach enthält jede patientenspezifische Einzelinfusion 1 Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 bis 2×10^6 Zellen/kg Körpergewicht) mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Gemäß der Angabe in der Fachinformation [2] sind die Anti-CD19-CAR-T-Zellen ausschließlich zur Anwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt. Der pU geht davon aus, dass die Anwendung somit nur im stationären Bereich erfolgt. Anti-CD19-CAR-T-Zellen sind nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Krankenhäuser erhalten Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Direktbezug. Laut Angaben des pU beträgt der Verkaufspreis 360 000,00 € pro patientenindividueller Infusion. Es ist unklar, ob der Verkaufspreis die Mehrwertsteuer umfasst. Der Verkaufspreis beinhaltet nach Angaben des pU den Transport des Zellmaterials, den patientenindividuellen Herstellungsprozess sowie den Transport des Produktes zum Krankenhaus.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist korrekt darauf hin, dass gemäß Fachinformation der Anti-CD19-CAR-T-Zellen als Vorbehandlung eine Lymphodepletion in Form einer 3-tägigen intravenösen Chemotherapie mit Cyclophosphamid in einer Dosis von 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag sowie Fludarabin mit einer Dosis von 30 mg/m² KOF pro Tag verabreicht wird. Für die Berechnung des Verbrauches der Chemotherapien legt der pU die durchschnittliche KOF für Männer und Frauen von 1,90 m² zugrunde. Diese ermittelt er anhand der DuBois-Formel [11] und der durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [12]. Für Cyclophosphamid ermittelt der pU so einen Verbrauch pro Gabe von 950 mg und einen Gesamtverbrauch von 6 Flaschen à 500 mg und für Fludarabin einen Verbrauch pro Gabe von 57 mg und einen Gesamtverbrauch von 6 Flaschen à 50 mg. Bei der Bestimmung der Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin gibt der pU das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2021 überein. Für Fludarabin steht eine zweckmäßigere und wirtschaftlichere Packungskombination zur Verfügung, wodurch sich geringfügig niedrigere Arzneimittelkosten ergeben.

Der pU setzt die Kosten für die Infusionstherapien für Cyclophosphamid und Fludarabin nicht an. Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Für den Fall einer stationären Anwendung der vorbereitenden Lymphodepletion macht der pU keine Angaben.

Es ist unklar, welche Kosten im Rahmen einer stationären Anwendung der Anti-CD19-CAR-T-Zellen über den vom pU angegebenen Verkaufspreis hinaus entstehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für die Anti-CD19-CAR-T-Zellen Jahrestherapiekosten von 361 225,63 €. Diese beinhalten die Arzneimittelkosten bei Direktbezug durch das Krankenhaus, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe einer ambulanten Lymphodepletion. Die Arzneimittelkosten sind bei einem Verkaufspreis in Höhe von

360 000,00 € unter Annahme, dass die Mehrwertsteuer berücksichtigt ist, sowie bei 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen einer ambulanten Lymphodepletion liegen trotz nicht berücksichtigter Kosten für die Infusionstherapien in einer plausiblen Größenordnung. Für den Fall einer stationären Anwendung der Lymphodepletion macht der pU keine Angaben. Es ist unklar, welche Kosten im Rahmen einer stationären Anwendung von Anti-CD19-CAR-T-Zellen über den vom pU angegebenen Verkaufspreis hinaus entstehen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Da die Auswahl geeigneter Patientinnen und Patienten durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sehr sorgfältig erfolgt, geht der pU davon aus, dass nicht alle Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Therapie mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen erhalten werden und der Versorgungsanteil somit geringer als hier erwartet ist.

Zudem weist der pU darauf hin, dass bei der Anwendung von Anti-CD19-CAR-T-Zellen von einer rein stationären Versorgung auszugehen ist, da eine ambulante Behandlung nicht möglich ist.

Der pU stellt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation dar. Demnach sind Anti-CD19-CAR-T-Zellen kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation benannten sonstigen Bestandteile der Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Zudem verweist er auf die in der Fachinformation genannte notwendige Berücksichtigung von Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion. Da jedoch Angaben zu den Anteilen dieser Patientengruppe seiner Angabe nach nicht verfügbar sind, wird die Zielpopulation vom pU nicht eingeschränkt.

Der pU weist darauf hin, dass aufgrund der Einmalgabe von Anti-CD19-CAR-T-Zellen keine Therapieabbrüche zu berücksichtigen sind.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen werden angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen.

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 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	105–149	Die vom pU angegebene Spanne von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet, da insbesondere grundlegende Angaben zur Methodik der vom pU herangezogenen Analyse in Modul 3 A nicht dargestellt sind.
a. Angabe des pU BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel 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
Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	360 000,00	739,63	486,00	361 225,63	Die Arzneimittelkosten sind unter Annahme, dass die Mehrwertsteuer berücksichtigt ist, sowie bei 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr plausibel. Für den Fall einer stationären Anwendung der Lymphodepletion liefert der pU keine Angaben. Außerdem ist es unklar, welche Kosten im Rahmen einer stationären Anwendung von Anti-CD19-CAR-T-Zellen über den vom pU angegebenen Verkaufspreis hinaus entstehen.
<p>a. Angabe des pU BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MCL: Mantelzell-Lymphom; 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/richtlinien/42/>.
2. Gilead Sciences. Fachinformation Tecartus. Stand: Dezember. 2020.
3. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
5. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom. 2019.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
8. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/datenbankabfrage>.
9. Tumorregister München. ICD-10 C83.1: Mantelzell-Lymphom. Inzidenz und Mortalität [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC831_G-ICD-10-C83.1-Mantelzell-Lymphom-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
10. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 2021 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0001#abreadcrumb>.

11. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.

12. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2020 [Zugriff: 09.02.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.