

IQWiG-Berichte – Nr. 615

**Allogene T-Zellen
(Begleittherapie bei
haploidentischer
hämatopoetischer
Stammzelltransplantation) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G18-02
Version: 1.0
Stand: 09.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Allogene T-Zellen (Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.01.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-02

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:

- Helmut Ostermann, Klinikum der Universität München, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Corinna ten Thoren
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Allogene T-Zellen, Hämatologische Neoplasien, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Allogeneic T Cells, Hematologic Neoplasms, 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 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 gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	8
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
3.3 Konsequenzen für die Bewertung.....	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	11
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	11
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)	14

Tabellenverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DRG	Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMT	European Society of Blood and Marrow Transplantation
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Disease (Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung)
HLA	humanes Leukozytenantigen
HSCT	hämatopoetische Stammzelltransplantation
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Allogene T-Zellen sind ein Arzneimittel zur Begleittherapie bei haploidentischer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko. Allogene T-Zellen sind ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ 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 vorliegende Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte der Berater im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen eingebunden werden. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU).

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]).

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 an den G-BA übermittelt und 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. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (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

Den Formenkreis der hämatologischen Erkrankungen stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechend den Angaben in der deutschsprachigen Version der European Public Assessment Report (EPAR) Product Information zu den Merkmalen des Arzneimittels [2]. Demnach werden allogene T-Zellen angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer HSCT bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko.

Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten, welche in Ermangelung eines humanen Leukozytenantigen (HLA) identischen Spenders eine allogene haploidentische HSCT erhalten, mit einem hohen Risiko behaftet sind. Dies ergibt sich seiner Darstellung nach insbesondere daraus, dass nur Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv für eine allogene haploidentische HSCT in Erwägung gezogen werden. Diese Patientinnen und Patienten sind dann durch die allogene haploidentische HSCT unter anderem einem erhöhten Risiko für das Entstehen einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD) ausgesetzt und haben somit insgesamt ein erhöhtes behandlungsbedingtes Letalitätsrisiko.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet der pU in mehreren Schritten.

1) Patientinnen und Patienten mit einer Erst-Stammzelltransplantation im Rahmen einer allogenen haploidentischen HSCT

Zunächst entnimmt der pU dem Jahresbericht 2015 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST, [3]) Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten die in den Jahren 2014 und 2015 eine Erst-Stammzelltransplantation im Rahmen einer allogenen haploidentischen HSCT erhalten haben. Dabei berücksichtigt er eine Stammzellspende sowohl aus dem Knochenmark als auch aus dem peripheren Blut. Für das Jahr 2014 ergeben sich insgesamt 194 Patientinnen und Patienten, bei denen ein solcher Eingriff vorgenommen wurde. Der pU nimmt diese Anzahl als Untergrenze seiner Berechnungen an. Für das Jahr 2015 ergeben sich 218 Patientinnen und Patienten. Diese Zahl bildet entsprechend die Obergrenze der Berechnung.

2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten

Den Angaben des DRST lässt sich nicht entnehmen, ob die angegebenen Stammzelltransplantationen bei Erwachsenen, Kindern oder Jugendlichen durchgeführt wurden. Darüber hinaus ist aus der genannten Quelle nicht ersichtlich, ob die Stammzelltransplantationen aufgrund von hämatologischen Malignitäten oder anderen Indikationen vorgenommen wurden. Daher zieht der pU zusätzlich zum DRST eine Publikation zu einer Auswertung von Daten des European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT)-Registers aus dem Jahr 2014 heran [4]. In diesem Register werden europaweit Angaben zu Stammzellspenden von 680 Zentren in 49 Ländern gesammelt. Der pU betrachtet alle allogenen haploidentischen HSCT bei denen Stammzellspenden aus dem Knochenmark eingesetzt wurden und berechnet einen Anteil von 74,1 % Transplantationen an erwachsenen Patientinnen und Patienten. Bezogen auf die Angaben im DRST ergeben sich 144 bis 161 erwachsene Patientinnen und Patienten.

Im nächsten Schritt errechnet der pU wiederum basierend auf den publizierten Angaben des EBMT zu allogenen haploidentischen HSCT mit Bezug auf Stammzellspenden aus dem Knochenmark den Anteil aller erwachsenen Patientinnen und Patienten, welche eine Stammzellspende aufgrund einer hämatologischen Malignität erhalten haben (inklusive erneuter und zusätzlicher Transplantationen). Den publizierten Angaben des EBMT entnimmt er 236 Patientinnen und Patienten mit den Indikationen akute lymphatische Leukämie, akute myeloische Leukämie, chronische lymphatische Leukämie oder chronische myeloische Leukämie. Daneben ermittelt der pU eine Zahl von 202 erwachsene Patientinnen und Patienten mit „anderen hämatologischen Malignitäten“, was zusammen einem Anteil von 82,5 % hämatologischen Malignitäten entspricht.

Bezogen auf die Angaben des DRST berechnet der pU auf diese Weise 119 bis 133 erwachsene Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten, die eine allogene haploidentische HSCT als Ersttransplantation erhalten.

3) Patientinnen und Patienten mit einer Folgetransplantation

Zusätzlich zu den allogenen haploidentischen HSCT als Ersttransplantation ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Zweit- oder Folgetransplantation erhalten. Hierzu zieht der pU Angaben aus dem DRST zu allogenen Ersttransplantationen und zur Gesamtzahl allogener Transplantationen in den Jahren 2014 und 2015 heran [3] und berechnet so für die Jahre 2014 und 2015 den jeweiligen Anteil der Folgetransplantationen an allen Transplantationen. Diesen Anteil überträgt er auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit allogener haploidentischer HSCT und ermittelt für das Jahr 2014 zusätzliche 17 und für das Jahr 2015 zusätzliche 21 Patientinnen und Patienten mit allogener haploidentischer HSCT (Zweit- oder Folgetransplantation). Nach Ansetzen der Berechnungsschritte aus Punkt 2 ergeben sich 11 bis 13 erwachsene Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten.

Insgesamt berechnet der pU durch Addition der Erst- und Zweit- oder Folgetransplantationen für das Jahr 2014 130 (Untergrenze) und für das Jahr 2015 146 (Obergrenze) Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

4) Berücksichtigung der Unsicherheit

Um die Unsicherheit zu berücksichtigen nimmt der pU in jedem Berechnungsschritt pauschal eine Spanne von $\pm 10\%$ der Werte an und bestimmt so 117 bis 161 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 86,55 % gibt der pU schließlich die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten, welche für eine allogene haploidentische HSCT und damit für eine Begleittherapie mit allogenen T-Zellen infrage kommen, mit 112 bis 126 an. Mit Berücksichtigung der Unsicherheitsspannen ermittelt der pU 101 bis 139 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar und darüber hinaus mit Unsicherheit versehen. Dies wird im Folgenden näher ausgeführt:

Zu 1) Der pU hat seinen Berechnungen den Jahresbericht 2015 des DRST zugrunde gelegt [3]. Hier ist ein aktuellerer Jahresbericht verfügbar, aus dem sich für das Jahr 2016 unter Berücksichtigung einer Stammzellspende aus dem Knochenmark sowie aus dem peripheren Blut 229 Patientinnen und Patienten ergeben, die eine Erst-Stammzelltransplantation mit einem partiell HLA-identischen verwandten Spender erhalten haben [5].

Zu 2) Der pU ermittelt den Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten auf Basis einer Publikation zu Daten des EBMT-Registers aus dem Jahr 2014 [4]. Hier ist ebenfalls eine aktuellere Datenquelle verfügbar [6].

Er betrachtet in dieser Publikation alle allogenen haploidentischen HSCT, bei denen Stammzellspenden aus dem Knochenmark eingesetzt wurden. Hierbei ist nicht nachvollziehbar, warum im Gegensatz zu der Auswertung des DRST (siehe 1) Stammzellspenden aus dem peripheren Blut bei der Anteilsberechnung unberücksichtigt bleiben. Eine Anteilsberechnung unter Einbezug von Stammzellspenden aus peripheren Blut führt allerdings nur zu einer geringen Änderung der berechneten Anteile.

Bei der Ermittlung der Anteile für die erwachsenen Patientinnen und Patienten geht der pU vereinfachend davon aus, dass dieser Anteil in den einbezogenen Indikationen jeweils gleich groß ist. Diese Annahme führt zu Unsicherheit, da sich die Anteile der Erwachsenen zwischen den einbezogenen Indikationen unterscheiden können.

Bei Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten geht der pU weiterhin davon aus, dass alle im EBMT berichteten erneuten sowie zusätzlichen Transplantationen in dieser Gruppe anfallen.

Insgesamt können somit die vom pU ermittelten Anteile für erwachsene Patientinnen und Patienten sowie für Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten auch deutlich höher oder niedriger liegen als vom pU angegeben.

Schließlich führt auch die Übertragung der ermittelten Anteile aus einem europäischen Register auf den deutschen Versorgungskontext zu Unsicherheit, da sich die Länder unter anderem in den Inzidenzraten der einbezogenen Indikationen unterscheiden [7].

Zu 3) Den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Zweit- oder Folgetransplantation erhalten, gewinnt der pU wiederum aus Angaben im DRST zu allogenen Ersttransplantationen und zur Gesamtzahl allogener Transplantationen in den Jahren 2014 und 2015 [3]. Die vom pU im Dossier angegebenen Anteile sowie das beschriebene Vorgehen lassen sich nicht vollständig nachvollziehen. Daneben sind die Patientinnen und Patienten mit Folge- oder zusätzlicher Transplantation bereits im 2. Berechnungsschritt berücksichtigt.

Zusammenfassend ist nicht abschließend bewertbar, inwieweit die vom pU berechnete Unsicherheitspanne die Unsicherheit in der Datengrundlage vollständig berücksichtigt. Dennoch liegen die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

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

Der pU stellt basierend auf einem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI, [8]) dar, dass auf Basis von stabilen altersstandardisierten Erkrankungsraten und einer moderaten Steigerung der absoluten Zahl der Neuerkrankungen die Sterberate insbesondere durch neue und verbesserte Therapieverfahren sinkt. Vor diesem Hintergrund geht der pU basierend auf den Angaben im Jahresbericht 2015 des DRST zur Anzahl allogener Ersttransplantationen in Deutschland [3] von einer Steigerung der Anzahl der Transplantationen von im Durchschnitt 5 % pro Jahr aus, macht aber keine konkreten Angaben zur zukünftigen Änderung der GKV-Zielpopulation.

Die Darstellung altersstandardisierter Raten erfolgt im betreffenden Bericht des RKI mit dem Ziel, zu unterschiedlichen Zeitpunkt Betrachtungen für Deutschland entsprechende Unterschiede im Altersaufbau von verschiedenen Bevölkerungen im europäischen Vergleich zu berücksichtigen. Bei Betrachtung der absoluten Neuerkrankungs- und Sterbefälle in Deutschland im Zeitraum von 1999 bis 2012 zeigt sich bei den Männern eine Zunahme der Fallzahlen, bei den Frauen bleiben diese hingegen weitgehend konstant. Auch die Annahme des pU, dass die Anzahl allogener Ersttransplantationen in Deutschland steigt, ist nur bedingt nachvollziehbar: Zwar zeigt sich in dem Jahresbericht 2016 des DRST [5] eine leichte Zunahme der Fallzahlen bei Erst-Stammzelltransplantation mit einem partiell HLA-identischen verwandten Spender, allerdings ist im Hinblick auf die Fallzahlen allogener Ersttransplantationen zwischen 2015 und 2016 insgesamt eine Abnahme zu verzeichnen.

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 gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Angaben in der EPAR Product Information zu den Merkmalen des Arzneimittels [2]. Hiernach werden allogene T-Zellen zuerst in einem Zeitintervall von 21 bis 49 Tagen nach einer allogenen haploidentischen HSCT verabreicht. Weitere Infusionen werden im Abstand von ca. 1 Monat maximal 3-mal verabreicht. Der pU gibt maximal 4 Behandlungstage an.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen nicht den Angaben in der EPAR Product Information zu den Merkmalen des Arzneimittels [2] und sind nicht vollständig nachvollziehbar. Der pU gibt an, dass pro Infusion im Median 2 Beutel verabreicht werden. Diese Angabe ist nicht nachvollziehbar. Basierend auf den Angaben in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollte sich der Verbrauch pro Gabe in der Regel mit 1 Infusionsbeutel abdecken lassen, zumal es sich um ein patientenindividuell hergestelltes Arzneimittel handelt. Im Folgenden geht der pU dann von einem medianen Verbrauch von 2 Infusionsbeuteln pro Jahr aus. Aus den Angaben in der EPAR Product Information zu den Merkmalen des Arzneimittels ergibt sich aber eine Verbrauchsspanne von 1 bis 4 Infusionsbeuteln pro Behandlungsjahr.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von allogenen T-Zellen sind mit Datum vom 15.01.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben diesen Stand korrekt wieder.

Der pU ermittelt die Kosten für die HSCT basierend auf den Fallzahlen und Kosten diagnoseabhängiger Fallgruppen in Deutschland (German Diagnosis Related Groups, G-DRG). Mit dem Datenstand des G-DRG-Browsers der Jahre 2014 / 2015 ermittelt der pU die G-DRG A04D (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern) als die Gruppe mit der höchsten Fallzahl an Normalliegern aus den infrage kommenden DRGs (A04A bis A04E) und legt daher diese DRG der Kostenbestimmung zugrunde. Dem Report-Browser des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) des Jahres 2017 entnimmt der pU für diese DRG Kosten in Höhe von 52 594,05 €

Die Kosten für die HSCT beziehen sich auf die Basistherapie und gehen nicht mit in die Bewertung der Gabe der allogenen T-Zellen ein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Kostenkalkulation des pU umfasst Grund- und Zusatzpauschalen des einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM), Pauschalen aus Onkologievereinbarungen sowie Leistungen, die sich aus den Angaben in der EPAR Product Information zu den Merkmalen des Arzneimittels ergeben.

Grund- und Zusatzpauschalen sowie Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen werden bei der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen grundsätzlich nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten von 431 910,96 € pro Patientin beziehungsweise Patient beinhalten die Arzneimittelkosten für 2 Infusionen mit allogenen T-Zellen, die Kosten für die Basistherapie (allogene haploidentische HSCT) sowie für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten bleibt insbesondere unberücksichtigt, dass nach den Angaben in der EPAR Product Information zu den Merkmalen des Arzneimittels [2] sowohl weniger als auch mehr Infusionen mit allogenen T-Zellen erfolgen können. Die Arzneimittelkosten pro Patientin beziehungsweise Patient können somit zwischen 189 474,78 € für 1 Infusion und 757 899,12 € für 4 Infusionen betragen.

Die Kosten für die Basistherapie (allogene haploidentische HSCT) gehen nicht in die Bewertung der Gabe der allogenen T-Zellen mit ein.

Die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Grund- und Zusatzpauschalen sowie Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen, welche bei der Kostenberechnung nicht zu berücksichtigen sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass im ersten Jahr nach der Markteinführung zunächst nur wenige Patientinnen und Patienten (5 bis 10) mit allogenen T-Zellen behandelt werden. Längerfristig kämen aber grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten, die eine allogene haploidentische HSCT erhalten, für eine Behandlung mit allogenen T-Zellen infrage.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit versehen, liegen aber insgesamt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

Zwar ist das Vorgehen des pU, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Basis des DRST zu bestimmen, grundsätzlich nachvollziehbar, allerdings bezieht sich der pU nicht auf den aktuellsten Datenstand des DRST. Die Herleitung der

Anteile der erwachsenen Patientinnen und Patienten und der Anteile der hämatologischen Malignitäten auf Basis einer Publikation zu Daten des EBMT-Registers sind mit Unsicherheit versehen und nicht vollständig nachvollziehbar. Die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eine Zweit- oder Folgetransplantation erhalten, ist bereits bei der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Malignitäten berücksichtigt. Der pU geht davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten, die eine allogene haploidentische HSCT erhalten, unter einem hohen Risiko stehen.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient beinhalten die Arzneimittelkosten für 2 Infusionen mit allogenen T-Zellen, die Kosten für die Basistherapie (allogene haploidentische HSCT) sowie für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten bleibt insbesondere unberücksichtigt, dass sowohl weniger als auch mehr Infusionen mit allogenen T-Zellen erfolgen können. Die Arzneimittelkosten pro Patientin beziehungsweise Patient können somit zwischen 189 474,78 € für 1 Infusion und 757 899,12 € für 4 Infusionen betragen.

Die Kosten für die Basistherapie (allogene haploidentische HSCT) werden bei der Bewertung der Gabe der allogenen T-Zellen nicht berücksichtigt.

Die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Grund- und Zusatzpauschalen sowie Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen, welche bei der Kostenberechnung nicht zu berücksichtigen sind.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Allogene T-Zellen werden angewendet als Begleittherapie bei haploidentischer HSCT bei Erwachsenen mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko.

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
allogene T-Zellen als Begleittherapie bei haploidentischer HSCT	Erwachsene mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, die eine haploidentische HSCT erhalten	101 bis 139	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit versehen, liegen aber in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
allogene T-Zellen als Begleittherapie bei haploidentischer HSCT	Erwachsene mit hämatologischen Malignitäten mit hohem Risiko, die eine haploidentische HSCT erhalten	431 910,96	<p>Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient beinhalten die Arzneimittelkosten für 2 Infusionen mit allogenen T-Zellen, die Kosten für die Basistherapie (allogene haploidentische HSCT) sowie für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.</p> <p>Laut EPAR Product Information zu den Merkmalen des Arzneimittels [2] können sowohl weniger als auch mehr Infusionen mit allogenen T-Zellen erfolgen, als vom pU angegeben. Die Arzneimittelkosten pro Patientin beziehungsweise Patient können somit zwischen 189 474,78 € für 1 Infusion und 757 899,12 € für 4 Infusionen betragen.</p> <p>Die Kosten für die Basistherapie sind nicht zu berücksichtigen.</p> <p>Die angesetzten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Grund- und Zusatzpauschalen sowie Pauschalen der Onkologie-Vereinbarungen, welche bei der Kostenberechnung nicht zu berücksichtigen sind.</p>
<p>a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HSCT: hämatopoetische Stammzelltransplantation; 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 gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. European Medicine Agency. Zalmoxis 5 – 20 x 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. [Zugriff: 25.09.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002801/WC500212514.pdf.
3. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2015 [online]. 08.2016. URL: <http://drst.de/download/jb2015.pdf>.
4. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. Bone Marrow Transplant 2016; 51(6): 786-792.
5. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2016 [online]. 07.2017 [Zugriff: 06.03.2018]. URL: <http://drst.de/download/jb2016.pdf>.
6. European Society for Blood and Marrow Transplantation. Annual report /16 [online]. 03.2017 [Zugriff: 20.03.2018]. URL: http://www.ebmt.org/sites/default/files/migration_legacy_files/document/Annual%20Report%202016_EBMT.pdf.
7. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016.
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Helmut Ostermann	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?