

IQWiG-Berichte – Nr. 690

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

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

Dossierbewertung

Auftrag: G18-10
Version: 1.0
Stand: 13.12.2018

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:

14.09.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-10

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:

- Vjollcë Olluri
- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt

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	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 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 gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	10
3.2.1 Behandlungsdauer	10
3.2.2 Verbrauch	10
3.2.3 Kosten.....	10
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	11
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile	11
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	13
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	13
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	14
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	13
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient.....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	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	diagnosebezogene Fallgruppe
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ORCHARRD	Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-Cell Lymphoma
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Tisagenlecleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (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

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

der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

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 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 [2]. Demnach ist Tisagenlecleucel zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 den folgenden Schritten.

1) Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL

Im Rahmen seiner Schätzungen der Inzidenz des DLBCL bildet der pU ein Spanne, wobei die Untergrenze aus den Angaben einer Publikation (Sant et al. (2010) [3]) gebildet wird. In dieser sind Ergebnisse des HAEMACARE-Projekts enthalten, die sich auf neu an Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen und myeloischen 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 (3,81 pro 100 000 Einwohner) der in den beteiligten europäischen Registern erfassten Fälle sowie der gerundeten Anzahl der am 31.12.2016 in Deutschland lebenden Personen (82 500 000) [4] schätzt der pU eine Untergrenze von 3143 inzidenten Patientinnen und Patienten mit DLBCL. Für die Obergrenze zieht der pU die Angaben des vom Robert Koch-Institut publizierten Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 heran [5]. Dem Bericht entnimmt er eine Obergrenze von insgesamt 5060 inzidenten Patientinnen und Patienten in den Jahren 2011 bis 2013 mit DLBCL.

2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL

Auf Basis der vom Statistischen Bundesamt [6] für das Jahr 2016 veröffentlichten tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten geht der pU von einem Anteil der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL von 99,5 % aus.

Er schätzt somit eine Spanne von 3127 bis 5035 DLBCL-Neuerkrankungen bei erwachsenen Patientinnen und Patienten pro Jahr.

3) Vorliegen einer Refraktärität oder eines Rezidivs

Laut pU gibt die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft European Society for Medical Oncology (ESMO) (2015) [7] an, dass 30 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL auf die Primärtherapie ein Rezidiv aufweisen oder refraktär sind.

Unter dieser Annahme berechnet er eine Spanne von 938 bis 1511 jährlich neu erkrankten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die eine Refraktärität oder ein Rezidiv auf die Primärtherapie entwickeln.

Die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 (ASZT) nicht geeignet (Schritt 4) bzw. geeignet ist (Schritt 5).

4) Für eine ASZT nicht geeignete Patientinnen und Patienten

Der pU entnimmt der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2014) [8], dass eine ASZT bei Patientinnen und Patienten über 60 bis 70 Jahren nicht empfohlen wird. Auf Basis der vom Statistischen Bundesamt [6] für das Jahr 2016 veröffentlichten tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten geht der pU davon aus, dass 77 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL über 60 Jahre und 55 % über 70 Jahre alt sind.

Auf dieser Basis schätzt er eine Spanne von jährlich 516 bis 1163 Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer DLBCL, die nicht für eine ASZT 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) [9,10] heran. In diesen sind Ergebnisse der internationalen Collaborative-Trial-in-relapsed-aggressive-Lymphoma(CORAL)-Studie dargestellt. In die CORAL-Studie wurden zum größten Teil Patientinnen und Patienten 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 191 bis 430 Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die für eine ASZT 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) [11] 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 85 bis 191 Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die für eine ASZT nicht geeignet sind und die auf eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie ein Rezidiv entwickeln.

5) Für eine autologe Stammzelltransplantation geeignete Patientinnen und Patienten

Analog zu Schritt 4 geht der pU davon aus, dass 23 % bis 45 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL und einer Refraktärität oder einem Rezidiv auf die Primärtherapie für eine ASZT geeignet sind. Für die Anzahl dieser Patientinnen und Patienten schätzt er somit eine Spanne von 348 bis 422.

a) Vorliegen einer Refraktärität auf eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie

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 autologe Stammzelltransplantation 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 129 bis 156.

b) Vorliegen eines Rezidivs auf eine Chemotherapie als Zweitlinientherapie

Hierbei unterscheidet der pU zwischen den Patientinnen und Patienten, die trotz Eignung für eine ASZT keine erhalten und ein Rezidiv entwickeln, und denjenigen, die eine Stammzelltransplantation erhalten und ein Rezidiv entwickeln.

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die trotz Eignung keine Stammzelltransplantation erhalten und rezidivieren, zieht der pU Angaben zur CORAL-Studie [9,10] und zur Ofatumumab-versus-Rituximab-Salvage-Chemotherapy-in-relapsed-or-refractory-diffuse-large-B-Cell-Lymphoma(ORCHARRD)-Studie (2017) [12] heran. Den Publikationen zur CORAL-Studie [9,10] entnimmt er, dass 51 % der Patientinnen und Patienten eine Transplantation erhielten. Einer Publikation zur ORCHARRD-Studie [12] entnimmt der pU dagegen, dass 35 % der Patientinnen und Patienten eine Transplantation erhielten, sodass er einen Mittelwert aus beiden Angaben bildet und somit

für Patientinnen und Patienten mit Eignung für eine ASZT von einem Anteil von 43 % derjenigen ausgeht, die eine Stammzelltransplantation erhalten. Im Umkehrschluss nimmt er an, dass 57 % der für eine ASZT geeigneten Patientinnen und Patienten keine ASZT 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 der Anteilswert von 57 % (siehe oben) aus 37 % ohne Transplantation wegen ausbleibender Remission und 20 %, die zwar eine Remission erreichen, aber aus anderen Gründen keine Stammzelltransplantation erhalten, besteht. 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 Stammzelltransplantation 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 ASZT geeignet sind, einen Anteilswert von 32 % (20 % dividiert durch 63 %) ohne ASZT trotz Remission. Im Umkehrschluss schätzt er einen Anteilswert von 68 % der Patientinnen und Patienten, die infolge einer Remission eine ASZT 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, die trotz Remission keine ASZT erhalten und ein Rezidiv entwickeln.

Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach ASZT

Zur Ermittlung des Anteils der Patientengruppe, die nach einer ASZT ein Rezidiv entwickelt, zieht der pU die Publikation von Van den Neste et al. (2017) [13] heran, in der ebenfalls Ergebnisse der CORAL-Studie dargestellt werden. Der pU entnimmt der Publikation, dass 29 % der Patientinnen und Patienten mit einer ASZT im späteren Verlauf ein Rezidiv entwickelten.

Somit berechnet er 43 bis 52 Patientinnen und Patienten, die nach einer ASZT ein Rezidiv entwickeln.

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

Basierend auf der Summe der geschätzten Anzahlen in den Schritten 1 bis 5 und einem GKV-Anteil [4,14] von 86,5 % berechnet der pU eine Spanne von 438 bis 702 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, die einerseits aufgrund der vom pU getroffenen Annahmen und der verwendeten Quellen in den

Schritten 1 bis 5 zu Unsicherheiten und zusätzlich in den Schritten 4 und 5 zu einer Unterschätzung führen. Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar unter der Annahme, dass sie nicht durch die Unsicherheiten aufgewogen wird. Die maßgeblichen Gründe dafür werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1)

Zwar weist der pU die Unter- und Obergrenze für die Anzahl der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit DLBCL aus, jedoch ist den vom pU verwendeten Quellen [3,5] zu entnehmen, dass sie sich allgemein auf das diffuse B-Zell-Lymphom beziehen und darin folglich auch Patientinnen und Patienten ohne DLBCL eingeschlossen sind. Zudem ist in der Publikation zu Ergebnissen des HAEMACARE-Projekts [3] das Krebsregister Saarland als einziges deutsches Krebsregister aufgeführt. Die restlichen Register beziehen sich auf andere europäische Länder, sodass hierbei die Übertragbarkeit der aus 44 europäischen Ländern ermittelten Inzidenzrate auf den deutschen Versorgungskontext fraglich ist.

Zu Schritt 3)

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf die Erstlinientherapie refraktär sind oder ein Rezidiv entwickeln, besteht aus den folgenden Gründen eine Unsicherheit. Der pU entnimmt den Anteil der ESMO-Leitlinie [7], der sich jedoch allein auf die Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv bezieht. Weiterhin lässt sich der Quelle nicht entnehmen, dass sich der Anteilswert auf die Erstlinientherapie bezieht. Darüber hinaus ist unklar, wie der Anteilswert von 30 % bestimmt wurde, insbesondere welche Beobachtungsdauer dem Anteilswert zugrunde liegt.

Zu Schritt 4)

Der pU gibt an, dass Patientinnen und Patienten mit DLBCL über 60 bzw. 70 Jahre mit Refraktärität oder Rezidiv eine Salvage-Chemotherapie als Zweitlinientherapie erhalten. Dabei schließt der pU auch alle sehr alten Patientinnen und Patienten (über 80 Jahre) ein. Es ist nicht davon auszugehen, dass diese Patientinnen und Patienten in der Gesamtheit eine Salvage-Chemotherapie in der Zweitlinie erhalten. Stattdessen ist der Therapiestruktur der DGHO-Leitlinie für diese Situation eine palliative Therapie zu entnehmen [8]. Solche Patientinnen und Patienten sind gemäß Fachinformation [2] nicht Teil der Zielpopulation.

Zu Schritt 4b)

Der Publikation von El Gnaoui et al. (2007) [11] entnimmt der pU, dass 26 % der Patientinnen und Patienten nach einer Chemotherapie in 2. oder späterer Linie ein Rezidiv entwickeln. Somit bezieht sich der Anteilswert von 26 % nicht nur auf Patientinnen und Patienten mit einer Chemotherapie als Zweitlinientherapie. Darüber hinaus ist unsicher, inwieweit die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten denjenigen im deutschen Versorgungskontext entsprechen. So wurden keine Patientinnen und Patienten mit einem vom CD20⁺ abweichenden Immunphänotyp des DLBCL eingeschlossen. Außerdem waren beispielsweise 35 % der

eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit biologischen oder experimentellen Therapien vorbehandelt. Zudem ist die Anzahl der untersuchten Patientinnen und Patienten mit 33 gering. Es besteht eine potenzielle Unterschätzung durch die eingeschränkte Beobachtungsdauer (Median: 28 Monate) in der Studie. Es ist nicht auszuschließen, dass bei längerer Beobachtung zu erkennen ist, dass mehr Patientinnen und Patienten ein Rezidiv entwickeln. Insgesamt ist daher der Anteilswert von 26 % mit Unsicherheit versehen.

Zu Schritt 4 und 5)

Auf Basis der Ergebnisse der CORAL-Studie leitet der pU ab, dass 63 % der Patientinnen und Patienten eine komplette Remission auf die Zweitlinientherapie erlangen. Im Umkehrschluss geht er davon aus, dass 37 % refraktär auf die Zweitlinientherapie sind. Beide Anteilswerte verwendet er sowohl für die Patientenpopulation, die für eine ASZT geeignet ist, als auch für diejenige, die dafür ungeeignet ist. Die Annahme des pU, dass beide Anteilswerte für 2 unterschiedliche Patientengruppen verwendet werden können, ist unsicher. Auch ist unklar, ob die Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem von CD20⁺ abweichenden Immunphänotyp des DLBCL übertragbar sind. Hinzu kommt, dass in der CORAL-Studie lediglich 26 % bis 38 % der Patientinnen und Patienten eine komplette Remission aufweisen, der pU jedoch diejenigen mit partieller Remission auch als solche mit kompletter Remission zählt. Weiterhin ist die Annahme des pU, dass wenn 63 % auf die Therapie ansprechen, im Umkehrschluss 37 % refraktär sind und für eine weitere Therapie infrage kommen, unzutreffend, da Sterbefälle unberücksichtigt sind.

Unterschätzung

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

Zu Schritt 5b)

Zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die trotz Remission keine ASZT erhalten und ein Rezidiv entwickeln, trifft der pU einige Annahmen, die er nicht begründet. Die Annahmen sind teilweise nicht nachvollziehbar. Beispielsweise geht der pU davon aus, dass sich der Anteilswert von 57 % (Patientinnen und Patienten, die keine ASZT erhalten, obwohl sie für sie geeignet ist) zusammensetzt aus 37 % ohne ASZT wegen ausbleibender Remission und 20 %, die trotz Remission keine ASZT erhalten. Hierzu besteht eine Unsicherheit, da auch andere Anteile möglich sind. Die Unsicherheit adressiert der pU nicht durch Bildung von Spannen. Dies gilt auch für den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT geeignet ist und die sie auch erhalten. Hierzu entnimmt der pU den Publikationen unterschiedliche Anteilswerte (51 % und 35 %). Anstatt einer Spanne bildet der pU den Mittelwert aus beiden Anteilen.

Der Anteilswert von 29 %, den der pU bei der Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer ASZT veranschlagt, basiert ebenfalls auf Ergebnissen der

CORAL-Studie [13]. Wie oben bereits beschrieben, besteht auch hier eine potenzielle Unterschätzung durch die eingeschränkte Beobachtungsdauer in der Studie (Median: 32,8 Monate), da nicht auszuschließen ist, dass bei längerer Beobachtung zu erkennen ist, dass mehr Patientinnen und Patienten ein Rezidiv entwickeln.

Gesamtbewertung

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

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

Unter Bezugnahme auf Daten des HAEMACARE-Projekts [3] und des vom Robert Koch-Institut publizierten Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [5] geht der pU davon aus, dass sich die Inzidenz der DLBCL in den nächsten 5 Jahren innerhalb der ermittelten Spanne von 3143 bis 5060 Fällen pro Jahr bewegt.

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

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Angaben der Fachinformation [2]. Demnach wird Tisagenlecleucel gewichtsunabhängig verabreicht. Den Patientinnen und Patienten werden gewichtsunabhängig $0,6$ bis $6,0 \times 10^8$ Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen infundiert.

3.2.3 Kosten

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

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

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für eine Leukapherese in Höhe von 3859,10 € und für eine chemotherapeutische Lymphozytendepletion in Kombination mit einer Infusion von Tisagenlecleucel und einer Prämedikation mit Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum in Höhe von 3162,34 € bis 6053,91 € anfallen. Die vom pU genannten Leistungen entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2]. Jedoch stellen die vom pU veranschlagten Kosten für die Leukapherese die vollständigen Erlöse der diagnosebezogenen Fallgruppe (DRG) A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender) dar. Erstens ist unklar, ob die Abrechnung der Leukapherese im vorliegenden Anwendungsgebiet über diese DRG oder über eine andere DRG erfolgt. Zweitens sollen die vollständigen Erlöse nicht nur eine einzelne Prozedur (in diesem Fall die Leukapherese) abdecken, sondern alle Prozeduren, die für die jeweilige DRG kodiert werden (also auch Prozeduren, die sich nicht auf die Leukapherese beziehen). Insgesamt ist daher nicht bewertbar, inwieweit die vom pU angegebenen Kosten für die Leukapherese von den tatsächlichen Kosten abweichen. Dadurch ist auch die Summe der Kosten aller vom pU angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht bewertbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in Höhe von 387 821,44 € bis 390 713,01 € beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten in Höhe von 380 800 € pro Patientin bzw. Patient sind nachvollziehbar und plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 7021,44 € bis 9913,01 € pro Patientin bzw. Patient sind dagegen nicht bewertbar (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass derzeit keine Abschätzung eines Versorgungsanteils erfolgen kann. Zudem weist er darauf hin, dass aufgrund der einmaligen Gabe von Tisagenlecleucel keine Therapieabbrüche zu berücksichtigen sind. Er stellt Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [2] dar, deren Anteil der pU für die Ermittlung der Versorgungsanteile als vernachlässigbar betrachtet. Zusätzlich ist Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) der Fachinformation zu entnehmen, dass die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion zu beachten sind. Dies wird vom pU nicht berücksichtigt.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, die

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

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Tisagenlecleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	438–702	Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es bestehen jedoch methodische Mängel, die einerseits zu Unsicherheiten und andererseits zu einer Unterschätzung führen. Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar unter der Annahme, dass sie nicht durch die Unsicherheiten aufgewogen wird.
<p>a: Angabe des pU DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Tisagenlecleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	387 821,44–390 713,01	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind nachvollziehbar und plausibel. Die Angaben des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind dagegen nicht bewertbar.
<p>a: Angabe des pU. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.
3. 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.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2018 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev01.html.
5. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
6. Statistisches Bundesamt. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2016 (Auszug) [online]. 2017 [Zugriff: 04.02.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301167015.xlsx;jsessionid=45290CBBE3949D458A9C69F9FE78A173.InternetLive1?_blob=publicationFile.
7. 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.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshta KM, Kuliczkowski 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.
13. 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.
14. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 01.2018 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.