



IQWiG-Berichte – Nr. 1402

**Axicabtagen-Ciloleucel  
(diffuses großzelliges B-Zell-  
Lymphom und primär  
mediastinales großzelliges  
B-Zell-Lymphom) –  
Bewertung gemäß  
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V  
(Ablauf Befristung)**

**Dossierbewertung**

Auftrag: G22-19  
Version: 1.0  
Stand: 11.08.2022

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

13.05.2022

## Interne Auftragsnummer

G22-19

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Reza Fathollah-Nejad
- Christopher Kunigkeit
- Sarah Mostardt
- Carolin Weigel

### **Schlagwörter**

Axicabtagen Ciloleucel, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Lymphom – B-Zell-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

### **Keywords**

Axicabtagene Ciloleucel, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Lymphoma – B-Cell, Health Care Costs, Epidemiology

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>4</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	4
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>17</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	17
3.2.2 Verbrauch .....	17
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels .....	17
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	17
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	18
3.2.6 Versorgungsanteile .....	19
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>20</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>20</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>20</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>20</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die GKV</b> .....	<b>21</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>22</b>
<b>5 Literatur</b> .....	<b>23</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	20
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	21

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	5

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Allo-SZT	allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CORAL	Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis-Related-Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
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)
IneK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
LDC	Lymphozytendepletion
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
R-DHAP	Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin
R-GDP	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin/Carboplatin
R-GemOx	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin, und Etoposid
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
T-Zellen	Thymus-Zellen
VerfO	Verfahrensordnung

## 1 Hintergrund

Axicabtagen-Ciloleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL). Axicabtagen-Ciloleucel ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen<sup>1</sup> ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

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

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

zu bewerten.

### 1.1 Verlauf des Projekts

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.11.2018 für die Behandlung des DLBCL und PMBCL jeweils ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesen Verfahren sprach der G-BA mit dem Beschluss vom 02.05.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2022 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axicabtagen-Ciloleucel erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

---

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

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerFO des G-BA [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 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](http://www.g-ba.de)).

## **2 Nutzenbewertung**

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 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.

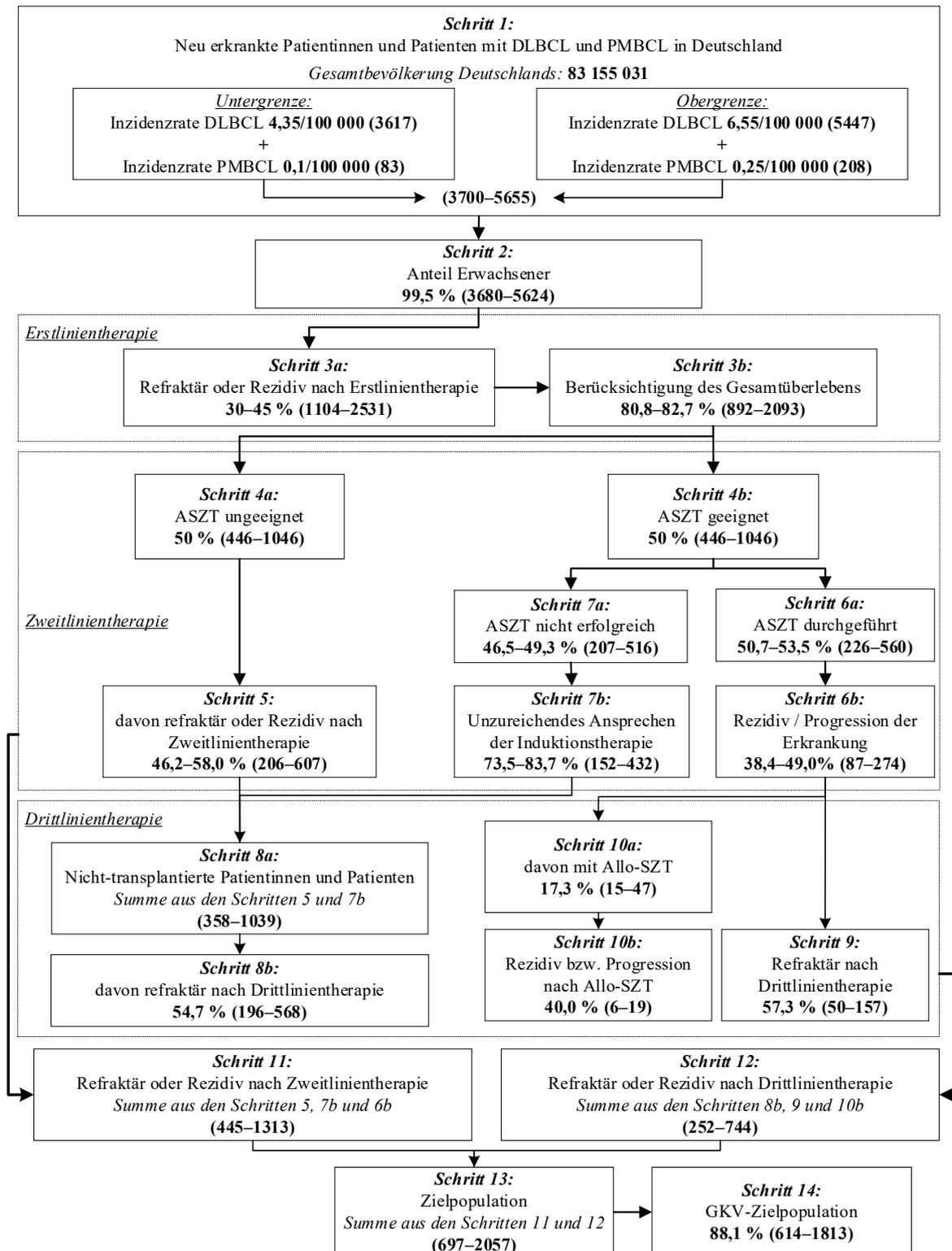
##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das DLBCL und das PMBCL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [2] als erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien.

##### **3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Der pU weist dabei darauf hin, dass gemäß der DLBCL-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [3] das PMBCL zur gleichen Gruppe großzelliger B-Zell-Lymphome wie das DLBCL gehört und dementsprechend nach den gleichen Prinzipien diagnostiziert und behandelt wird. Da keine verlässlichen Daten über den Verlauf des PMBCL vorlägen und die Patientenzahlen im Vergleich zum DLBCL deutlich geringer seien (siehe Schritt 1), geht der pU von einem ähnlichen Verlauf wie beim DLBCL aus. Er wendet somit bei der weiteren Herleitung der GKV-Zielpopulation die für das DLBCL identifizierten Daten auf die Gesamtpopulation aus DLBCL und PMBCL an.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
 Allo-SZT: Allogene Stammzelltransplantation; ASZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL in Deutschland**

Aufgrund der kurzen Überlebenszeiten bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL [4,5] bestimmt der pU ausschließlich die Inzidenz als Ausgangspunkt zur Herleitung der GKV-Zielpopulation .

Für die Herleitung der Inzidenz zieht der pU die altersstandardisierten (BRD 1987), geschlechtsspezifischen Inzidenzraten pro 100 000 Personen für die DLBCL (mit dem Diagnosecode C83.3 [DLBCL] gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) und für die PMBCL (Diagnosecode ICD-10 C85.2 [Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom]) von 4 deutschen Landeskrebsregistern aus Bremen (2019) [6], Hamburg (2019) [7], Niedersachsen (2019) [8] und Nordrhein-Westfalen (2018) [9] heran (Angabe der Diagnosejahre jeweils in Klammern; Datum aller Abfragen: 12.04.2022). Aus der dem Dossier beigefügten Unterlage des pU [10] wird deutlich, dass er dann die jeweiligen arithmetischen Mittel aus den beiden geschlechtsspezifischen Inzidenzraten des DLBCL sowie des PMBCL berechnet und diese jeweils mit der Gesamtbevölkerung Deutschlands von 83 155 031 Einwohnerinnen und Einwohnern (Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts, Stichtag 31.12.2020) multipliziert [11]. Im Anschluss berechnet er die Summe der Inzidenzen aus DLBCL- und PMBCL-Fällen auf Grundlage der Angaben der 4 Landeskrebsregister und verwendet schließlich den niedrigsten Wert als Unter- und den höchsten Wert als Obergrenze.

Für die Untergrenze verwendet der pU dabei nach eigenen Angaben die Inzidenzraten aus dem Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen [8] mit einer Rate von 4,35 Fällen pro 100 000 Personen für das DLBCL und einer Rate von 0,1 Fällen pro 100 000 Personen für das PMBCL. Für die Berechnung der Obergrenze zieht der pU die Angaben des Bremer Krebsregisters [6] mit Inzidenzraten von 6,55 Fällen pro 100 000 Personen für das DLBCL sowie 0,25 Fällen pro 100 000 Personen für das PMBCL heran.

Der pU schätzt mit diesem Vorgehen eine Anzahl von 3700 bis 5655 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL für das Jahr 2020 in Deutschland.

### **Schritt 2: Anteil Erwachsener**

Aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2020 [12] entnimmt der pU, dass 31 600 von 31 773 aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose nach ICD-10-Code C83.3 (DLBCL) 18 Jahre oder älter waren. Demnach nimmt er an, dass entsprechend 99,5 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL erwachsen sind. Derselben Quelle entnimmt er, dass der Anteil an Erwachsenen bei Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose nach ICD-10-Code C85.2 mit 98,0 % zwar etwas geringer ist. Da aber der Anteil der PMBCL-Inzidenz an der Gesamtinzidenz aus DLBCL und PMBCL nach Angaben des pU sehr gering ist, vernachlässigt er die unterschiedliche Altersverteilung.

Er wendet demzufolge den Anteil von 99,5 % auf die in Schritt 1 ermittelte Patientenzahl an und berechnet so eine Anzahl von 3680 bis 5624 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die neu an einem DLBCL oder PMBCL erkranken.

### **Schritt 3: Erstlinientherapie**

In Schritt 3 ermittelt der pU die Zahl derjenigen Patientinnen und Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie unter anschließender Berücksichtigung des Gesamtüberlebens nach 2 Jahren.

#### ***Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie***

Der Übersichtsarbeit von Li et al. (2017) [13] und der Leitlinie der britischen Gesellschaft für Hämatologie [14] zur Behandlung der DLBCL entnimmt der pU, dass die Erkrankung von insgesamt einem Anteil von 30 % bis 45 % der Patientinnen und Patienten nach der Erstlinientherapie mit Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) rezidiert oder refraktär verläuft.

Der pU wendet diesen Anteil auf die Patientenzahl aus Schritt 2 an und weist dann eine Anzahl von 1104 bis 2531 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

#### ***Schritt 3b: Berücksichtigung des Gesamtüberlebens***

Um die Sterblichkeit der Patientinnen und Patienten während bzw. nach der Erstlinientherapie und vor Beginn einer Zweitlinientherapie zu berücksichtigen, zieht der pU in einer Näherung das Gesamtüberleben einer Studie von Cunningham et al. (2013) [15] zur Dosisintensivierung von R-CHOP mit insgesamt 1080 zuvor unbehandelten Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Alter von 19 bis 88 Jahren heran. Über beide Studienarme mit unterschiedlichen R-CHOP-Behandlungsschemata hinweg betrug das Gesamtüberleben nach 2 Jahren 80,8 % bis 82,7 %. Der pU überträgt diese Überlebensrate auf die Patientenzahl aus Schritt 3a und weist eine Anzahl von 892 bis 2093 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

### **Schritte 4 bis 7: Zweitlinientherapie**

In den Schritten 4 bis 7 unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten aus Schritt 3b nach ihrem Therapieverlauf in der Zweitlinientherapie.

#### ***Schritte 4a und 4b: Eignung und Nichteignung einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT)***

Der pU entnimmt den Übersichtsarbeiten von Friedberg et al. (2011) [16] und Sehn et al. (2021) [17] einen Anteil von 50 % der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv oder refraktärem Verlauf, für die eine ASZT in der Zweitlinientherapie geeignet bzw. nicht geeignet ist.

Er überträgt den Anteil auf die Patientenzahl aus Schritt 3b und berechnet somit eine Anzahl von 446 bis 1046 Patientinnen und Patienten jeweils für Schritt 4a (ASZT ungeeignet) und für Schritt 4b (ASZT geeignet).

***Schritt 5: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a, mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung***

Der pU ermittelt in diesem Schritt den Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach erhaltener Zweitlinientherapie ohne ASZT rezidiviert oder refraktär ist.

Der pU zieht für die Untergrenze die französische Studie von El Gnaoui et al. (2007) [18] heran, in der die Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) bei 46 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom untersucht wurde, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kam. Die untersuchte Behandlung bestand aus 4 Zyklen als Induktion und konnte im Fall eines mindestens partiellen Ansprechens um weitere 4 Zyklen (Konsolidierung) verlängert werden. Von den zwischen Januar 2002 und Juni 2005 eingeschlossenen 46 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern hatten 33 ein DLBCL. Von diesen, zu denen auch Patientinnen und Patienten mit mehr als 1 Vortherapie zählten, sprachen den Angaben des pU zufolge 81,8 % ( $\approx 27 \div 33$ ) mindestens partiell auf die Therapie mit R-GemOx an. Davon wiederum sei es bei 25,9 % ( $\approx 7 \div 27$ ) nach der Konsolidierung zu einer Progression gekommen. Aus diesen beiden Angaben berechnet der pU den Anteil von 21,2 % ( $\approx 81,8 \% \times 25,9 \%$ ) der Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die ein Rezidiv erlitten. In der Population mit allen eingeschlossenen histologischen Subtypen mit nur 1 Vortherapie war nach Induktion bei 25,0 % ( $\approx 4 \div 16$ ) der Patientinnen und Patienten eine Progression der Erkrankung zu beobachten. Der pU addiert die ermittelten Anteile (25,0 % + 21,2 %) und berechnet so näherungsweise einen Anteil von 46,2 % als Untergrenze für diesen Schritt.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Veröffentlichung von Gisselbrecht et al. (2010) [19] zur multizentrischen randomisierten kontrollierten Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma(CORAL)-Studie heran. In der CORAL-Studie wurden folgende Therapien für vorbehandelte DLBCL-Patientinnen und Patienten miteinander verglichen: 3 Zyklen Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin, und Etoposid (R-ICE) vs. 3 Zyklen Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin (R-DHAP) jeweils gefolgt von einer Hochdosistherapie und ASZT mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie. Dieser Studie entnimmt er, dass ein Anteil von 58,0 % der Patientinnen und Patienten, die für eine ASZT infrage kommen, refraktär auf die Induktionstherapie mit R-ICE waren. Diesen Anteil bestimmt der pU als Summe aus den Anteilen des partiellen Ansprechens, der stabilen Erkrankung und der Progression der Erkrankung. Dabei trifft der pU die Annahme, dass dieser Anteil sich auf Patientinnen und Patienten übertragen lässt, die nicht für eine ASZT infrage kommen

Der pU wendet die Anteilsspanne von 46,2 % bis 58,0 % auf die in Schritt 4a ermittelte Patientenzahl an und weist so eine Anzahl von 206 bis 607 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

***Schritte 6a und 7a: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4b, bei denen die ASZT durchgeführt bzw. nicht erfolgreich durchgeführt wird***

Der pU geht in seiner Berechnung davon aus, dass von den Patientinnen und Patienten, für die grundsätzlich eine ASZT infrage kommt (siehe Schritt 4b), nur bei einem Teil tatsächlich eine solche Behandlung stattfindet. Er bestimmt zunächst diese Patientenzahl (Schritt 6a).

Für die Untergrenze zieht der pU die Veröffentlichung von Crump et al. (2014) [20] heran. Diese berichtet über die Ergebnisse aus der National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) LY.12-Studie, in der laut pU die Wirksamkeit zweier Therapieregime (Rituximab in Kombination mit Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin/Carboplatin [R-GDP] und R-DHAP) zur Induktion vor einer ASZT bei Betroffenen mit aggressiven Lymphomen im Alter ab 18 Jahren verglichen wurde. Von diesen 619 Patientinnen und Patienten waren 71 % am DLBCL oder PMBCL erkrankt. Von 605 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit begonnener Induktionstherapie konnte über beide Interventionsarme nur bei 307 (50,7 %) der Patientinnen und Patienten eine ASZT erfolgreich durchgeführt werden.

Für die Obergrenze stützt sich der pU auf eine weitere Publikation mit Daten aus der CORAL-Studie von Van Den Neste et al. (2016) [21]. Der Studie ist zu entnehmen, dass von 477 Patientinnen und Patienten, die zunächst die Salvage-Therapie erhalten hatten, 255 anschließend die vorgesehene Therapie mit ASZT erhalten haben. Dies entspricht einem Anteil von 53,5 %.

Der pU wendet die Anteilsspanne von 50,7 % bis 53,5 % auf die in Schritt 4b ermittelte Patientenzahl an und weist so eine Anzahl von 226 bis 560 Patientinnen und Patienten für Schritt 6a aus.

Im Umkehrschluss dazu geht der pU davon aus, dass bei einem Anteil von 46,5 % (= 100 % – 53,5 %) bis 49,3 % (= 100 % – 50,7 %) der Betroffenen – entsprechend einer Anzahl von 207 bis 516 Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT grundsätzlich geeignet ist – diese nicht erfolgreich verläuft (Schritt 7a).

***Schritt 6b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 6a mit Rezidiv oder Progression der Erkrankung***

Im Anschluss trifft der pU die Annahme, dass von den Patientinnen und Patienten nach erhaltener ASZT aus Schritt 6a ein Anteil von 38,4 % eine Progression der Erkrankung erleidet. Auch für diesen Anteilswert verweist der pU auf die CORAL-Studie; die von ihm zitierte Publikation von Gisselbrecht et al. (2012) [22] fokussiert sich auf 242 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die nach der Hochdosistherapie und ASZT entweder eine Rituximab-Erhaltungstherapie erhielten oder beobachtet wurden. Der Publikation ist zu entnehmen, dass über beide Gruppen 93 Patientinnen und Patienten (ca. 38,4 %) ein Rezidiv bzw. eine Progression erlitten. Diesen Anteilswert setzt der pU als Untergrenze an.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Studie von Hamadani et al. (2014) [23] heran, worin auf Basis von Daten aus 450 internationalen Transplantationszentren die Wirksamkeit einer ASZT, durchgeführt in den Jahren 2000 und 2001 bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die in der vorherigen Erstlinientherapie mit Rituximab-basierten Chemoimmuntherapien behandelt wurden, beschrieben wird. Die 516 beobachteten Patientinnen und Patienten wurden in 2 Patientengruppen eingeteilt: Betroffene mit primär refraktärer bzw. rezidivierter Erkrankung innerhalb 1 Jahres nach Erstdiagnose (n = 300) sowie Patientinnen und Patienten mit Rezidiv der Erkrankung nach mehr als 1 Jahr nach Erstdiagnose (n = 216). Danach wurde bei Patientinnen und Patienten 5 Jahre nach der ASZT die kumulative Inzidenz der Betroffenen mit Progression bzw. Rezidiv gemessen. Diese lag abhängig von der eingeteilten Patientengruppe bei 43 % bis 49 %.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne von 38,4 % bis 49 % mit der Patientenzahl aus Schritt 6a, woraus eine Anzahl von 87 bis 274 Patientinnen und Patienten resultiert.

#### ***Schritt 7b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 7a mit unzureichendem Ansprechen der Induktionstherapie***

In diesem Schritt beschränkt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 7a auf die Anzahl derjenigen, bei denen das Versagen der ASZT auf ein unzureichendes Ansprechen der Induktionstherapie zurückzuführen ist. Für die Herleitung der Anteile zieht der pU die beiden bereits in Schritt 7a verwendeten Publikationen [20,21] heran. Er führt aus, dass er die verbleibende Anzahl als Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung ansieht.

Der pU gibt an, dass der Veröffentlichung von Crump et al. (2014) [20] ein Anteil von 73,5 % der Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Progression der Erkrankung bzw. einem unzureichenden Ansprechen auf die Induktionstherapie nicht erfolgreich transplantiert wurden, zu entnehmen ist. Aus der Publikation von Van Den Neste et al. (2016) [21] entnimmt der pU, dass von 203 der Betroffenen, die in der Studie nicht die intendierte Hochdosistherapie mit ASZT erhalten konnten, bei 170 (ca. 83,7 %) ein Therapieversagen in der Salvage-Therapie als Grund genannt wurde.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne von 73,5 % bis 83,7 % mit der in Schritt 7a ermittelten Patientenzahl und berechnet so eine Anzahl von 152 bis 432 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritte 8 bis 10: Drittlinientherapie**

In den Schritten 8 bis 10 unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten aus den Schritten 5 6b und 7b nach ihrem Therapieverlauf in der Drittlinientherapie.

#### ***Schritt 8a: Nicht-transplantierte Patientinnen und Patienten***

Der pU addiert die Patientenzahlen aus den Schritten 5 und 7b und weist damit eine Anzahl von 358 bis 1039 nicht-transplantierten Patientinnen und Patienten aus.

***Schritt 8b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 8a, die nach der Drittlinientherapie eine refraktäre Erkrankung aufweisen***

Von 203 Patientinnen und Patienten, die nicht die in der CORAL-Studie vorgesehene Hochdosistherapie und ASZT erhalten konnten, war bei einer Anzahl von 111 (ca. 54,7 %) in der Drittlinientherapie die Erkrankung partiell angesprochen, blieb stabil oder wies eine Progression auf [21]. Basierend auf diesen Daten veranschlagt der pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nach Drittlinientherapie refraktärer Erkrankung einen Anteil von 54,7 %.

Der pU multipliziert den genannten Anteilswert mit der Patientenzahl aus Schritt 8a und ermittelt so eine Anzahl von 196 bis 568 Patientinnen und Patienten mit nach Drittlinientherapie refraktärer Erkrankung.

***Schritt 9: Patientinnen und Patienten aus Schritt 6b mit Refraktärität nach der Drittlinientherapie***

In diesem Schritt bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten aus Schritt 6b mit Refraktärität nach erfolgter Drittlinientherapie. Für die Anteilsgewinnung zieht er erneut Ergebnisse auf Grundlage der CORAL-Studie heran. Einer Auswertung von Van Den Neste et al. (2017) [5] mit Bezug auf 75 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach erhaltener ASZT partiell ansprach, stabil blieb oder eine Progression aufwies, entnimmt der pU nach eigenen Angaben einen Anteilswert von 57,3 %. Diesen multipliziert er mit der Patientenzahl aus Schritt 6b und weist so eine Anzahl von 50 bis 157 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

***Schritt 10a: Patientinnen und Patienten aus Schritt 6b mit Allo-SZT***

Für die Anteilsgewinnung der Patientinnen und Patienten aus Schritt 6b, bei denen in der Drittlinientherapie eine allogene Stammzelltransplantation (Allo-SZT) durchgeführt wird, stützt sich der pU ebenfalls auf die Veröffentlichung zur CORAL-Studie von Van Den Neste et al. (2017) [5]. Daraus kann entnommen werden, dass von den 75 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach der Zweitlinientherapie mit ASZT eine Progression aufwies, eine Anzahl von 13 Betroffenen (ca. 17,3 %) eine Allo-SZT erhielt. Der pU wendet diesen Anteil auf die Patientenzahl aus Schritt 6b an und weist somit eine Anzahl von 15 bis 47 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

***Schritt 10b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 10a mit Rezidiv bzw. Progression der Erkrankung***

Um den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten zu bestimmen, deren Erkrankung nach einer Allo-SZT in der Drittlinientherapie ein Rezidiv bzw. eine Progression aufweist, zieht der pU die Publikation von Fenske et al. (2016) [24] heran. Darin wurde eine Anzahl von 503 Betroffenen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, die nach einer Progression bzw. eines Rezidivs ihrer Erkrankung infolge einer ASZT eine Allo-SZT erhielten, untersucht. Danach wurde die kumulative Inzidenz einer Progression bzw. eines Rezidivs infolge einer Allo-SZT

5 Jahre nach der Behandlung mit 40 % angegeben. Der pU setzt 40 % als Anteil für die in Schritt 10a ermittelte Patientenzahl an und schätzt so eine Anzahl von 6 bis 19 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

### **Schritt 11: Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinientherapie**

Der pU addiert die Patientenzahlen aus den Schritten 5, 6b sowie 7b und weist so eine Anzahl von 445 bis 1313 Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Rezidiv ihrer Erkrankung nach der Zweitlinientherapie aus.

### **Schritt 12: Refraktär oder Rezidiv nach Drittlinientherapie**

Analog zu Schritt 11 addiert der pU die Patientenzahlen aus den Schritten 8b, 9 sowie 10b und weist so eine Anzahl von 252 bis 744 Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Rezidiv ihrer Erkrankung nach der Drittlinientherapie aus.

### **Schritt 13: Zielpopulation**

Der pU addiert die Anzahlen aus den Schritten 11 und 12 und berechnet so eine Zielpopulation von 697 bis 2057 Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen in der Zweitlinien- oder Drittlinientherapie.

### **Schritt 14: GKV-Zielpopulation**

Der pU geht abschließend von einem GKV-Anteil von 88,1 % [11,25] aus. Multipliziert mit der Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt berechnet der pU eine Anzahl von 614 bis 1813 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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

Die Angaben des pU sind rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung der vom pU ermittelten Anzahl unter Einbezug von früheren Verfahren mit Anwendungsgebieten, die Schnittmengen zum hier vorliegenden Anwendungsgebiet aufweisen [26-29].

### ***Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL in Deutschland***

Dem Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen zum vom pU ausgewiesenen Datenstand (23.03.2022) [8] ist, anders als der pU angibt, eine höhere berechnete Inzidenzrate des DLBCL von 5,2 Fällen pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohnern als Mittelwert aus den geschlechtsspezifischen Angaben für das Jahr 2019 zu entnehmen.

Insgesamt sind die vom pU ermittelten Inzidenzangaben aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheit behaftet:

- Der pU zieht altersstandardisierte Raten auf Basis der Standardbevölkerung Deutschlands aus dem Jahre 1987 heran. Die Verwendung einer aktuelleren Standardbevölkerung Deutschlands unter Einbezug der neuen Bundesländer wäre geeigneter.
- Es handelt sich nur um eine Auswahl von 4 Landeskrebsregistern. Die Werte anderer Landeskrebsregister können davon abweichen.
- Teilweise sind bei einigen Landeskrebsregistern (u. a. Bremen [6]) neuere Daten verfügbar, die von den Raten des pU abweichen. Dies könnte in Nachmeldungen begründet liegen.

### ***Zu den Schritten 3a und 3b: Patientinnen und Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie und Berücksichtigung des Gesamtüberlebens***

Die vom pU für Schritt 3a ermittelte Spanne ist mit Unsicherheit behaftet, da es unklar ist, auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben aus den verwendeten Quellen [13-15] beruhen. Infolgedessen ist auch fraglich, ob der Einbezug des Gesamtüberlebens in Schritt 3b sinnvoll ist, da dieser bereits in den Anteilen in Schritt 3a eingeflossen sein könnte.

Zwar geht – wie der pU angibt – aus der deutschen Leitlinie für das DLBCL [3] hervor, dass Patientinnen und Patienten mit PMBCL häufig mit den gleichen Protokollen behandelt werden. Eine grundsätzliche Übertragung von DLBCL-spezifischen Anteilswerten auf das PMBCL, wie es in diesen und allen nachfolgenden Schritten erfolgt, ist mit Unsicherheit behaftet.

### ***Zu den Schritten 4a und 4b: Eignung und Nichteignung für eine Autologe Stammzelltransplantation (ASZT)***

Der vom pU verwendete Anteil von 50 % ist mit Unsicherheit behaftet, da es unklar ist, auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben aus den hierfür zitierten Quellen [16,17] beruhen, da dort für diese Angaben keine Primärquellen genannt werden.

### ***Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a, mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung***

Die Untergrenze des Anteilswertes für diesen Schritt (46,2 %), für den der pU Angaben aus der Studie von El Gnaoui et al. (2007) [18] heranzieht, kann überschätzt sein. Es ist methodisch nicht nachvollziehbar, warum der pU die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Progression nach erhaltener Konsolidierungstherapie jeweils an der Gesamtzahl der Betroffenen mit DLBCL (21,2 %) und an der Gesamtzahl der Betroffenen mit 1 Vortherapie (25 %) miteinander addiert.

Der Anteilswert der Obergrenze (58,0 %), für den der pU Angaben aus der Studie von Gisselbrecht et al. (2010) [19] entnimmt, ist mit Unsicherheit behaftet. Die herangezogene Publikation bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT vorgesehen war. Es ist daher fraglich, inwiefern die Angaben auf diejenigen übertragbar sind, für die eine ASZT von vornherein ausgeschlossen ist.

***Zu den Schritten 6a und 7a: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4b, bei denen die ASZT durchgeführt bzw. nicht erfolgreich durchgeführt wird***

Es besteht Unsicherheit in Bezug auf den Anteilswert, den der pU aus der Veröffentlichung von Crump et al. (2014) [20] entnimmt. Wie der pU selbst anmerkt, waren nicht alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten am DLBCL oder PMBCL erkrankt, sondern auch an anderen Formen maligner Lymphome. Es ist unklar, ob der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen die ASZT durchgeführt bzw. nicht durchgeführt wurde, bei allen einbezogenen Erkrankungen gleich hoch ist.

Aus der zusätzlichen für die Anteilsgewinnung herangezogenen Quelle von Van Den Neste et al. (2016) [21] geht hervor, dass von 203 der 222 Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die in der CORAL-Studie nach der Salvage-Therapie nicht erfolgreich zur anschließenden Hochdosistherapie und ASZT übergehen konnten, sich 27,6 % letztendlich doch einer ASZT unterziehen konnten. Dies findet in der Berechnung der Zielpopulation durch den pU keine Berücksichtigung.

***Zu Schritt 7b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 7a mit unzureichendem Ansprechen der Induktionstherapie***

Es ist rechnerisch nicht nachvollziehbar, wie der pU den als Untergrenze verwendeten Anteilswert von 73,5 % aus der Veröffentlichung von Crump et al. (2014) [20] ermittelt. Stattdessen kann aus den Angaben der Publikation für Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund von fortschreitender Erkrankung oder unzureichendem Ansprechen keine ASZT erfolgreich durchgeführt werden konnte, ein höherer Anteil entnommen werden.

Aus der für die Obergrenze (83,7 %) verwendeten Publikation von Van Den Neste et al. (2016) [21] geht nicht eindeutig hervor, ob noch weitere Ursachen (z. B. das Auftreten einer Behandlungstoxizität bei zusätzlichen 9,4 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer) für die vorzeitige Beendigung der Salvage-Therapie in dem Anteilswert mitberücksichtigt werden müssten.

***Schritt 8b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 8a, die nach der Drittlinientherapie eine refraktäre Erkrankung aufweisen***

Der vom pU herangezogene Anteilswert von 54,7 % bezieht sich erneut auf Patientinnen und Patienten, für die in der Zweitlinientherapie grundsätzlich eine ASZT intendiert war [21]. Dennoch überträgt der pU den Anteilswert auch auf Patientinnen und Patienten, für die von vornherein eine ASZT ausgeschlossen war, weil er in Schritt 8a auch die Anzahl aus Schritt 5 hinzuaddiert. Aus diesem Grund ist die Übertragbarkeit auch in diesem Fall fraglich.

Zusätzlich bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten mit partiellem Ansprechen vollumfänglich zu der Gruppe zu zählen sind, deren Erkrankung in der Drittlinientherapie als refraktär angesehen wird.

Weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass für 37 von 203 Patientinnen und Patienten (ca. 18,2 %) aus der herangezogenen Untersuchung [21] das Ansprechen in der Drittlinie nicht bewertbar bzw. nicht anwendbar war.

### ***Zu Schritt 9: Patientinnen und Patienten aus Schritt 6b mit Refraktärität nach der Drittlinientherapie***

Der vom pU für diesen Schritt ermittelte Anteilswert von 57,3 % kann überschätzt sein, da unklar ist, ob Patientinnen und Patienten mit partiellem Ansprechen vollumfänglich zu der Gruppe zu zählen sind, deren Erkrankung in der Drittlinientherapie als refraktär angesehen wird.

### ***Einordnung unter Berücksichtigung früherer Verfahren***

Es gab bislang kein Verfahren in demselben Anwendungsgebiet, welches die Gesamtpopulation (DLBCL + PMBCL) abbildete. Deshalb erfolgt der Abgleich mit der Summe der beschlossenen Patientenzahlen aus den beiden letztmaligen Verfahren zu DLBCL sowie zu PMBCL mit vergleichbaren Einschränkungen hinsichtlich der notwendigen mindestens 2 systemischen Vortherapien [26,27].

Im letztmaligen Verfahren zu Tisagenlecleucel im vergleichbaren Anwendungsgebiet (DLBCL) aus dem Jahr 2020 wurde im zugehörigen Dossier [30] eine Anzahl von 451 bis 717 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt. Diese wurde wegen methodischen Mängeln als mit Unsicherheit behaftet und zudem insbesondere aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Zweitlinientherapie als tendenziell unterschätzt bewertet [29]. Im dazugehörigen Beschluss [26] wurde eine Anzahl von ca. 450 bis 720 Patientinnen und Patienten ausgewiesen.

Im letztmaligen Verfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel im vergleichbaren Anwendungsgebiet (PMBCL) aus dem Jahr 2018 wurde im zugehörigen Dossier [31] eine Anzahl von 871 bis 1064 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt. Diese wurde als überschätzt bewertet [28], da der pU auch Patientinnen und Patienten ohne PMBCL in die GKV-Zielpopulation eingeschlossen hatte. Im dazugehörigen Beschluss [27] wurde eine Anzahl von ca. 5 bis 9 Patientinnen und Patienten ausgewiesen. In den Tragenden Gründen [32] wurde eine entsprechende Berechnung basierend auf den Angaben des pU im Dossier sowie der in der Nutzenbewertung bewerteten Rechenschritte vorgelegt.

Die im vorliegenden Dossier berechnete Spanne liegt sowohl in der Unter- als auch der Obergrenze oberhalb der entsprechenden Grenzen der Summe der beschlossenen Patientenzahlen aus den vorherigen Verfahren zu Tisagenlecleucel (DLBCL) und Axicabtagen-Ciloleucel (PMBCL) [26,27].

Dies ist im Wesentlichen auf folgende Gründe zurückzuführen:

- Höhere Inzidenz des DLBCL (hier 3617 bis 5447 vs. 3162 bis 5060 bei Tisagenlecleucel [29,30])
- Höhere Obergrenze bei Schritt 3a (hier 45 % vs. 30 % bei Tisagenlecleucel [29,30]). Trotz der zusätzlichen Berücksichtigung des Gesamtüberlebens (siehe Schritt 3b), liegt die Obergrenze der Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden, oberhalb der entsprechenden Patientenzahl bei Tisagenlecleucel [29,30].
- Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten aus der Drittlinientherapie. Im Vergleich wurden bei dem Verfahren zu Tisagenlecleucel [29,30] ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität in der Zweitlinientherapie, jedoch nicht diejenigen mit Rezidiven oder Refraktärität in späteren Therapielinien berücksichtigt.

Angesichts der zahlreichen beschriebenen Unsicherheiten in den Berechnungen aller betrachteten Verfahren führt weder die vorliegende Berechnung noch die Bildung der Summe aus den früheren Verfahren [26,27] zu einer überzeugenderen Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Axicabtagen-Ciloleucel.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Laut pU berichtet das Robert Koch-Institut (RKI) eine deutlich gestiegene altersstandardisierte Erkrankungsrate für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Diese sei gemäß RKI jedoch vor dem Hintergrund veränderter Diagnosekriterien zu sehen, da die chronisch lymphatischen Leukämien inzwischen häufig zu den niedrig malignen NHL gezählt werden. Das RKI nennt nach Angaben des pU jedoch keine konkreten Zahlen für das DLBCL [33]. Daher liegen dem pU nach eigenen Angaben keine Daten hinsichtlich der Veränderung der Prävalenz des aggressiven NHL-Subtyps DLBCL in Deutschland vor. Weitere publizierte Angaben zur Entwicklung der Patientenzahlen für NHL ließen sich aufgrund der zum Teil vorhandenen Heterogenität nicht auf alle Subtypen gleichermaßen anwenden. Insgesamt kann laut pU jedoch von einer Zunahme der Inzidenz ausgegangen werden.

Anhand der Daten zur Inzidenz der letzten Jahre aus den Krebsregistern Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen und Hamburg [6-9] lässt sich nach Angaben des pU durch lineare Extrapolation die Inzidenzrate für die nächsten 5 Jahre schätzen. Als Basis verwendet der pU die in den Registern angegebenen Werte für ICD-10-Code C83.3, da die Angaben für PMBCL (ICD-10-Code C85.2) über den gesamten betrachteten Zeitraum laut pU mit Unsicherheiten behaftet sind. Anhand der Angaben aus den Jahren 2018 und 2019 sei ersichtlich, dass in der Zielpopulation (DLBCL + PMBCL) bei durchschnittlich 2,24 % der Patientinnen und Patienten ein PMBCL diagnostiziert wird. Unter dieser Annahme und mittels der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl (Variante G2-L2-W2 zum Stichtag 31.12.2018) [34] berechnet der pU steigende Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2023 bis 2027 für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten (DLBCL + PMBCL).

Der pU weist darauf hin, dass die Veränderung der 5-Jahres-Prävalenz bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel nur eine untergeordnete Rolle spielt, da das mediane Überleben bei weniger als 1 Jahr liegt [4]. Der pU nimmt an, dass eine erhöhte Inzidenz zu einer ebenso erhöhten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation führt, da die prozentualen Verhältnisse für das Versagen der Erstlinientherapie unverändert bleiben.

### **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 veranschlagt – in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [2] – eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs im 1. Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Laut Fachinformation [2] enthält jeder patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel von Axicabtagen-Ciloleucel 1 Dispersion von Anti-CD(Cluster-of-Differentiation)19-CAR (chimärer-Antigenrezeptor)-T(Thymus)-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von  $2 \times 10^6$  CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne:  $1 \times 10^6$  bis  $2 \times 10^6$  Zellen/kg), mit maximal  $2 \times 10^8$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber. Dies entspricht den Angaben des pU.

#### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU für den Stand des Klinikeinkaufspreises der Lauer-Taxe vom 01.05.2022 (282 000,00 €) überein. Der pU veranschlagt keine Mehrwertsteuer. Nach Angaben des pU erhalten Krankenhäuser Axicabtagen-Ciloleucel im Direktbezug vom pharmazeutischen Hersteller.

Der Wirkstoff unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Dies entspricht den Angaben des pU.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2022 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [35] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)-Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2022 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Axicabtagen-Ciloleucel vereinbart werden kann.

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

Der pU weist korrekt darauf hin, dass gemäß Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [2] am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion der CAR-T-Zellen eine intravenöse Chemotherapie zur

Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid in einer Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) pro Tag sowie Fludarabin mit einer Dosis von 30 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Tag verabreicht wird.

Für die Berechnung des Verbrauches der LDC legt der pU die durchschnittliche KOF von 1,90 m<sup>2</sup> zugrunde. Diese ermittelt er anhand der DuBois-Formel [36] und der durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2022 [37].

Für Cyclophosphamid ermittelt der pU auf diesem Weg einen Verbrauch pro Gabe von 950 mg an. Der pU setzt korrekt 1 Packung mit 6 Durchstechflaschen à 500 mg an. Für Fludarabin berechnet der pU einen Verbrauch pro Gabe von 57 mg. Auf Basis eines Verbrauches pro Tag von 2 Durchstechflaschen à 50 mg setzt der pU 6 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche à 50 mg an, dies ist ebenfalls nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.04.2022 wieder.

Er berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.

Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (Diagnosis-Related-Groups[DRG]-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC sowie die gemäß Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [2] empfohlene Prämedikation. Zudem ist anzumerken, dass gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz für 2022 zu NUB des InEK [35] die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den NUB-Status 1 erhalten hat. Somit kann für das Jahr 2022 – zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt 3.2.3) ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Axicabtagen-Ciloleucel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 283 227,31 €. Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer sind plausibel.

Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.

Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Darunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC sowie die gemäß Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [2] empfohlene Prämedikation. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2022 ergänzend zu einem krankenhaushausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Bei der Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel geht der pU von einer rein stationären Behandlung aus.

Der pU macht Angaben zu den vom G-BA erarbeiteten Maßnahmen zu Qualitätssicherung für die Anwendung von CAR-T-Zellen bei Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Neoplasien. Darin wurden laut pU Mindestanforderungen festgelegt, die eine klinische Einrichtung erfüllen muss, bevor dort Patientinnen und Patienten CAR-T-Zellen behandelt werden dürfen.

Der pU stellt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation dar. Demnach ist Axicabtagen-Ciloleucel kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation benannten sonstigen Bestandteile des Wirkstoffs. Zudem verweist er auf die in der Fachinformation genannte notwendige Berücksichtigung von Kontraindikationen der LDC. Da jedoch Angaben zu den Anteilen dieser Patientengruppe seiner Angabe nach nicht verfügbar sind, schränkt der pU die Zielpopulation nicht weiter ein.

Der pU weist darauf hin, dass aufgrund der Einmalgabe von Axicabtagen-Ciloleucel keine Therapieabbrüche zu berücksichtigen sind.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Axicabtagen-Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien [2].

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	614–1813	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

a. Angabe des pU  
DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 2: 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 € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	282 000,00	741,31	486,00	283 227,31	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt. Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Darunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC sowie die gemäß Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [2] empfohlene Prämedikation. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2022 ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B Zell Lymphom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; 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. Kite Pharma. Fachinformation Yescarta 0,4-2 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Januar. 2022.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. 2021 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130(16): 1800-1808. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>.
5. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N 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. <https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2016.213>.
6. Bremer Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen im Zeitverlauf [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2022]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/timeline>.
7. Hamburgisches Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg im Zeitverlauf [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2022]. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/timeline/>.
8. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen im Zeitverlauf [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2022]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>.
9. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen im Zeitverlauf [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2022]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>.
10. Gilead Sciences. Excel Berechnung der Patientenzahlen. 2022.
11. Destatis. Bevölkerungsstand [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

12. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2020 [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301207015.xlsx? blob=publicationFile>.
13. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology 2017. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.006>.
14. Chaganti S, Illidge T, Barrington S et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016; 174(1): 43-56. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.14136>.
15. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet 2013; 381(9880): 1817-1826. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X).
16. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book 2011; 2011(1): 498-505.
17. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2021; 384(9): 842-858.
18. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K 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. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm133>.
19. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4184.
20. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014; 32(31): 3490-3496. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.53.9593>.
21. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 2016; 51(1): 51-57. <https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.213>.
22. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N 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. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416>.

23. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(11): 1729-1736. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.036>.
24. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 2016; 174(2): 235-248. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.14046>.
25. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli [online]. 2021 [Zugriff: 12.04.2022]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf).
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2020 [Zugriff: 12.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLBCL\\_D-530\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdf).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel [online]. 2019 [Zugriff: 12.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3772/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3772/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf).
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 14.07.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g18-19\\_axicabtagen-ciloleucel\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g18-19_axicabtagen-ciloleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g20-05\\_tisagenlecleucel\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-05_tisagenlecleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
30. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/#dossier>.
31. Kite. Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 26.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/406/#dossier>.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel [online]. 2019 [Zugriff: 12.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf).
33. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile).
34. Destatis. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung G2-L2-W2 (Basis 31.12.2018) [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-02#abreadcrumb>.
35. Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2022 [Zugriff: 04.04.2022]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/11108/80038/version/1/file/Aufstellung+Information\\_NUB\\_DRG\\_2022\\_aktualisiert\\_220216.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/11108/80038/version/1/file/Aufstellung+Information_NUB_DRG_2022_aktualisiert_220216.pdf).
36. 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.
37. Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2022 [Zugriff: 11.04.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.