



IQWiG-Berichte – Nr. 1477

**Brexucabtagen-Autoleucel
(akute lymphatische r/r B-Zell-
Leukämie, ab 26 Jahren) –**

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

Dossierbewertung

Auftrag: G22-34
Version: 1.0
Stand: 22.12.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Brexucabtagen-Autoleucel (akute lymphatische r/r B-Zell-Leukämie, ab 26 Jahren) –
Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.10.2022

Interne Auftragsnummer

G22-34

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

- Min Ripoll
- Pamela Wronski
- Judith Kratel
- Sarah Mostardt

Schlagwörter

Brexucabtagen-Autoleucel, Vorläufer-B-lymphoblastische Leukämie, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Brexucabtagene Autoleucel, Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	2
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	3
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	3
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	3
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	3
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	10
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	11
3.2.6 Versorgungsanteile	11
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	12
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	13
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
5 Literatur	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	12
Tabelle 2: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... 4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	akute lymphatische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DRG	Diagnosis Related Groups
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
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	Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MRC	Medical Research Council
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
Ph	Philadelphia Chromosom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Brexucabtagene-Autoleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL). Brexucabtagene-Autoleucel ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

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

1.2 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).

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

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.

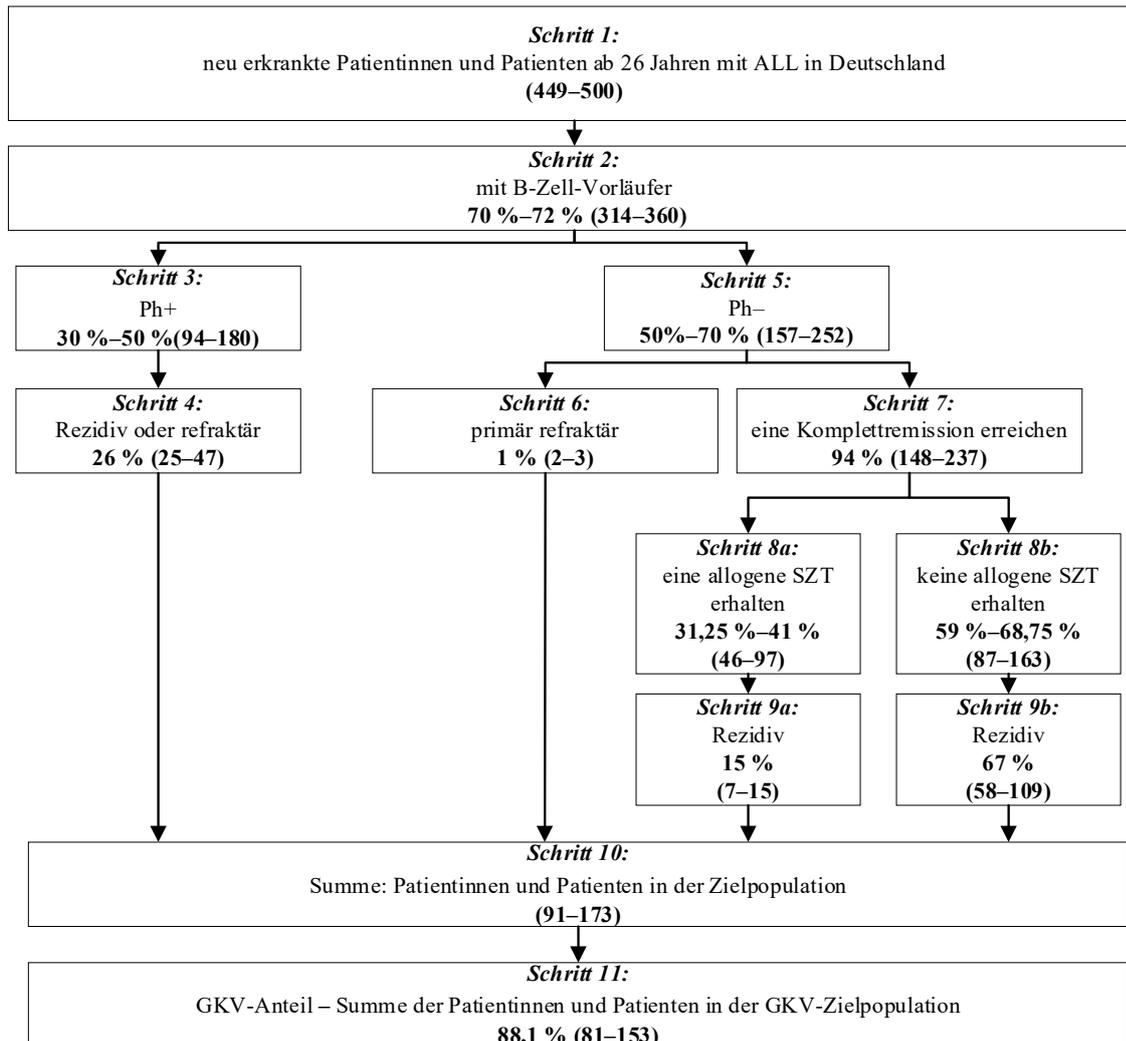
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung ALL nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation [2] wird Brexucabtagen-Autoleucel angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

ALL: akute lymphatische Leukämie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph+/Ph-: Philadelphia Chromosom positiv/negativ; SZT: Stammzelltransplantation

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

1) Erwachsene Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren mit ALL in Deutschland

Auf Grundlage einer gesonderten Auswertung des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [3] weist der pU die Inzidenz der ALL bei Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren gemäß Diagnosecode C91.0 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) in Deutschland für die Jahre 2014 bis 2018 aus. Daten zur Inzidenz liegen in der vom pU herangezogenen Quelle nur getrennt nach Altersgruppen in der Staffelung von jeweils 5 Lebensjahren vor. Unter der Annahme der Gleichverteilung aller erfassten Fälle in der Altersgruppe der 25- bis 29-jährigen ALL-Patientinnen und -Patienten zieht der pU für 26 bis 29 Jahre alte Patientinnen und Patienten 80 % der Fälle aus dieser Altersgruppe heran. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur Inzidenz innerhalb des genannten Zeitintervalls ergibt sich den Angaben des pU zufolge

eine Anzahl von 449 bis 500 erwachsenen Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren mit ALL in Deutschland.

2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL

Der pU weist darauf hin, dass gemäß einer Veröffentlichung des Kompetenznetzes akute und chronische Leukämien [4] sowie Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) aus dem Jahr 2022 [5] 70 % bis 72 % aller ALL-Erkrankungen dem B-Zell-Vorläufer-Subtyp zuzuordnen sind. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU eine Spanne von 314 bis 360 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer B-Zell-Vorläufer-ALL.

3) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL

Für die Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten mit einer Philadelphia Chromosom(Ph)-positiven Erkrankung innerhalb der Patientengruppe mit B-Zell-Vorläufer-ALL in Höhe von 30 % bis 50 % verweist der pU ebenfalls auf eine Schätzung der Empfehlungen der DGHO [5]. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt ermittelt der pU eine Spanne von 94 bis 180 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL.

4) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Ph-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL

Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Ph-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL zieht der pU zum einen eine Studie von Abou Dalle et al. [6] heran, in der 233 zuvor unbehandelte Erwachsene mit Ph-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL aus den USA zwischen 2001 und 2018 mit einer Chemotherapie mit hyperfraktioniertem Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason in Kombination mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) (Imatinib, Dasatinib oder Ponatinib) behandelt wurden. Demnach erlitten 57 der 233 beobachteten Patientinnen und Patienten (circa 24 %) nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv nach einer 1. kompletten Remission. Zum anderen zieht der pU ein Abstract von Gökbuget et al. [7] heran, in dem von 705 neu diagnostizierten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit ALL oder lymphoblastischem Lymphom der GMALL-Studie im Zeitraum August 2017 bis April 2021 berichtet wird, die untersucht wurden und deren Daten auswertbar waren. Von diesen Patientinnen und Patienten waren 638 von ALL betroffen. Von den 122 Patientinnen und Patienten mit Ph-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL kam es bei 2 % zu einem refraktären Verlauf.

Der pU addiert die beiden Anteile auf 26 %, wendet diesen Anteil auf die in Schritt 3 ermittelte Patientenzahl an und errechnet so eine Spanne von 25 bis 47 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

5) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL

Analog zu Schritt 3 berechnet der pU einen Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Ph-negativen Erkrankung innerhalb der Patientengruppe mit B-Zell-Vorläufer-ALL in Höhe von

50 % bis 70 % [5]. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 2 ermittelt der pU eine Spanne von 157 bis 252 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL.

6) Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, die einen refraktären Verlauf zeigen

Erneut zieht der pU das Abstract von Gökbüget et al. [7] heran. Von den 326 Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-ALL war 1 % refraktär. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 5 ermittelt der pU eine Spanne von 2 bis 3 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

7) Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, die eine Komplettremission erreichen

Erneut zieht der pU das Abstract von Gökbüget et al. [7] heran. Von den 326 Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-ALL erreichten 94 % eine Komplettremission. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 5 ermittelt der pU eine Spanne von 148 bis 237 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

8a) Patientinnen und Patienten aus Schritt 7, die eine allogene SZT erhalten

Basierend auf den Publikationen Hofer et al. [8] und Ganzel et al. (2020) [9] geht der pU davon aus, dass 31,25 % bis 41 % erwachsene Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL und einer Komplettremission eine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erhalten. Angewendet auf die Patientenzahl aus dem Schritt 7 ermittelt der pU eine Spanne von 46 bis 97 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

In der retrospektiven monozentrischen Studie analysierten Hofer et al. [8] alle Patientinnen und Patienten der Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie des Universitätsspitals Zürich, die zwischen 2009 und 2019 neu diagnostiziert wurden mit ALL. Von 80 Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL wurde bei 25 (31,25 %) eine allogene SZT durchgeführt, während sie sich in erstmaliger Komplettremission befanden.

In der Publikation von Ganzel et al. (2020) [9] wird von einer internationalen, gemeinsam vom Medical Research Council (MRC) im Vereinigten Königreich und der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) in den USA durchgeführten Studie (UKALLXII/ECOG E2993) berichtet. Von 1752 Patientinnen und Patienten in erstmaliger Komplettremission erhielten 711 (41 %) eine allogene SZT.

9a) Patientinnen und Patienten aus Schritt 8a, die ein Rezidiv entwickeln

Der pU zieht für diesen Schritt die bereits genannte Publikation von Ganzel et al. (2020) [9] heran. Bei den 711 Patientinnen und Patienten mit allogener SZT ereignete sich bei 94 (13,2 %) ein Frührezidiv und bei 9 (1,3 %) ein Spätrezidiv. Aus den beiden Anteilswerten bildet der pU die Summe und rundet diese, sodass er davon ausgeht, dass 15 % der Patientinnen und Patienten nach der allogenen SZT rezidivieren. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 8a ermittelt der pU eine Spanne von 7 bis 15 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

8b) Patientinnen und Patienten aus Schritt 7, die keine allogene SZT erhalten

Im Umkehrschluss zu Schritt 8a (Patientinnen und Patienten, die eine allogene SZT erhalten) geht der pU davon aus, dass 59 % [9] bis 68,75 % [8] der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL und einer Komplettremission keine allogene Stammzelltransplantation (SZT) erhalten. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 7 ermittelt der pU eine Spanne von 87 bis 163 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

9b) Patientinnen und Patienten aus Schritt 8b, die ein Rezidiv entwickeln

Der bereits erwähnten Publikation von Ganzel et al. (2020) [9] ist eine weitere Analyse der Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL in erstmaliger Komplettremission zu entnehmen. Betrachtet wurden Patientinnen und Patienten, die ausschließlich eine Chemotherapie als Erstlinientherapie erhielten (N=835). Bei 60,8 % dieser Patientinnen und Patienten wurde ein Frührezidiv beobachtet und 5,9 % erlitten ein Spätrezidiv. Der pU bildet die Summe der beiden Anteilswerte, rundet diese auf und geht somit davon aus, dass 67 % der Patientinnen und Patienten ohne eine allogene SZT ein Rezidiv erleiden. Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 8b ermittelt der pU eine Spanne von 58 bis 109 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

10) Summe

Der pU addiert die Patientenzahlen der Schritte 4, 6, 9a und 9b und weist als Ergebnis eine Spanne von 91 bis 173 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aus.

11) GKV-Anteil

Bei einem erwarteten GKV-Anteil von 88,1 % [10] ermittelt der pU eine Anzahl von 81 bis 153 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der eingeschränkten Datenlage und damit verbundenen Unsicherheit, auch im Abgleich mit einem vorherigen Verfahren im ähnlichen Anwendungsgebiet [11], in der Größenordnung plausibel. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1) Erwachsene Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren mit ALL in Deutschland

Der pU berechnet die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren mit ALL in Deutschland für die Jahre 2014 bis 2018 [12]. Aus den minimalen und maximalen Fallzahlen zur Inzidenz innerhalb des genannten Zeitintervalls ergibt sich den Angaben des pU zufolge für die obere Grenze eine Anzahl von 500 erwachsenen Patientinnen und Patienten ab 26 Jahren mit ALL in Deutschland. Nach eigener Berechnung ergeben sich abweichende Zahlen für die Jahre 2014 bis 2016 und damit eine geringfügig höhere obere Grenze für Schritt 1. Insgesamt hat diese Abweichung jedoch nur eine geringe Auswirkung auf die Größe der Zielpopulation.

Zu den Schritten 2), 3) und 5) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit B-Zell-Vorläufer-ALL und Ph-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sowie Ph-negativer B-Zell-Vorläufer-ALL

Bei den vom pU herangezogenen Referenzen der DGHO und des Kompetenznetzes akute und chronische Leukämien handelt es sich um Sekundärliteratur [4,5]. Die vom pU entnommenen Anteilswerte sind mit Unsicherheit versehen, da den Quellen nicht zu entnehmen ist, wie diese Anteilswerte im Einzelnen ermittelt worden sind.

Zu Schritt 4) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Ph-positiver B-Zell-Vorläufer-ALL sowie zu Schritt 6) und 7) Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, die einen refraktären Verlauf zeigen oder die eine Komplettremission erreichen

Bei der Publikation von Gökbudget et al. (2021) [7] handelt es sich lediglich um ein Abstract, in dem z. B. Angaben zu Behandlungen entsprechend verkürzt dargelegt werden, wodurch die Nachvollziehbarkeit eingeschränkt ist und der daraus entnommene Anteilswert als mit Unsicherheit behaftet beurteilt werden muss.

Zu Schritt 8a) und 8b) Patientinnen und Patienten aus Schritt 7, die eine allogene SZT erhalten oder die keine allogene SZT erhalten

Basierend auf der Publikation Hofer et al. (2022) [8] geht der pU davon aus, dass 31,25 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Vorläufer-ALL und einer Komplettremission eine allogene SZT erhalten. Dabei zieht er eine Anzahl von 80 Patientinnen und Patienten mit Ph-negativer B-Vorläufer-ALL heran. Bei diesen ist jedoch unklar, wie viele von ihnen in erstmaliger Komplettremission sind. Der Publikation Hofer et al. (2022) [8] lässt sich entnehmen, dass mindestens 5 Patientinnen und Patienten ein Rezidiv hatten oder refraktär waren. Daher ist der Anteilswert für Schritt 8 (31,25 %) unterschätzt und im Umkehrschluss für Schritt 8b (68,75 %) überschätzt.

Zu Schritt 9b) Patientinnen und Patienten aus Schritt 8b, die ein Rezidiv entwickeln

Basierend auf der zuvor genannten Publikation Ganzel et al. (2020) [9] geht der pU davon aus, dass ohne eine allogene SZT 67 % der Patientinnen und Patienten ein Rezidiv entwickeln.

Dieser Anteil von 67 % lässt sich aus der Publikation Ganzel et al. (2020) [9] ausschließlich aus dem Verlauf von Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie ableiten. Unter Berücksichtigung der Patientinnen und Patienten, die eine autologe SZT erhalten haben und ein Rezidiv entwickeln, beträgt der Anteil ca. 62 %. Die Abweichung ist jedoch gering.

Einordnung der Ergebnisse in bisherige Verfahren in einem ähnlichen Anwendungsgebiet

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Verfahren (81 bis 153) liegt teilweise innerhalb der Spanne (123 bis 198) der Schätzung zum Umfang der GKV-Zielpopulation des Verfahrens zu Inotuzumab Ozogamicin aus dem Jahr 2017 [11]. Inotuzumab Ozogamicin ist angezeigt als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL. Erwachsene mit Ph-positiver rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten dabei eine vorhergehende

erfolglose Behandlung mit mindestens 1 TKI aufweisen. Im Dossier zu Inotuzumab Ozogamicin schränkte der pU die Zielpopulation jedoch nicht auf Patientinnen und Patienten mit CD22-positiver ALL sowie mit Ph-positiver ALL und einer vorhergehenden erfolglosen Behandlung mit mindestens 1 TKI ein [11]. Dadurch entspricht der Umfang der Zielpopulation des vorherigen Verfahrens nahezu dem der vorliegenden Zielpopulation. Einzige Abweichung stellt die fehlende Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren dar, die jedoch nur eine geringe Auswirkung auf die Patientenzahl hat. Die im Verfahren zu Inotuzumab Ozogamicin angegebene Spanne (123 bis 198) wurde in der entsprechenden Dossierbewertung als in der Größenordnung weitestgehend plausibel bewertet. Eine etwas geringere Anzahl für die Zielpopulation der Erwachsenen ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer-ALL erscheint daher im Abgleich vertretbar. Um die Unsicherheit der Schätzungen der Patientenzahlen in beiden Verfahren zu berücksichtigen, erscheint die Festlegung eine größeren Spanne aus der Untergrenze des vorliegenden Dossiers (81) und der Obergrenze des Dossiers zu Inotuzumab Ozogamicin aus dem Jahr 2017 (198) [11] angemessen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

In den nächsten 5 Jahren rechnet der pU auf der Grundlage der durchschnittlichen Veränderung der Inzidenz der ALL unter Erwachsenen aus den letzten Berichtsjahren 2014 bis 2018 der Sonderauswertung des ZfKD [3] mit einer leicht sinkenden Inzidenz dieser Erkrankung in dieser Bevölkerungsgruppe.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt korrekt gemäß der Fachinformation [2] an, dass Brexucabtagen-Autoleucel als 1-malige Infusion verabreicht wird.

3.2.2 Verbrauch

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

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Gemäß der Angabe in der Fachinformation [2] ist Brexucabtagen-Autoleucel ausschließlich zur Anwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt. Der pU geht davon aus, dass die Anwendung somit nur im stationären Bereich erfolgt. Krankenhäuser erhalten Brexucabtagen-Autoleucel im Direktbezug. Laut Angaben des pU beträgt der Verkaufspreis 282 000,00 € pro

patientenindividueller Infusion. Der Verkaufspreis beinhaltet nach Angaben des pU den Transport des Zellmaterials, den patientenindividuellen Herstellungsprozess sowie den Transport des Produktes zum Krankenhaus. Die Angaben des pU sind nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu Höhe des Abgabepreises entsprechen dem in der Lauer Taxe (Stand: 15.10.2022) genannten Klinikeinkaufspreis.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz für 2022 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [13] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2022 ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Brexucabtagen-Autoleucel vereinbart werden kann.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist korrekt darauf hin, dass gemäß Fachinformation [2] als Vorbehandlung eine Lymphodepletion in Form einer 1-tägigen intravenösen Chemotherapie mit Cyclophosphamid in einer Dosis von 900 mg/m² Körperoberfläche (KOF) pro Tag sowie einer 3-tägigen intravenösen Chemotherapie mit Fludarabin mit einer Dosis von 25 mg/m² KOF pro Tag verabreicht wird. Für die Berechnung des Verbrauches der Chemotherapien legt der pU die durchschnittliche KOF für Männer und Frauen von 1,90 m² zugrunde. Diese ermittelt er anhand der DuBois-Formel [14] und der durchschnittlichen Körpermaße gemäß Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [15]. Für Cyclophosphamid ermittelt der pU so einen Verbrauch pro Gabe von 1710 mg und einen Gesamtverbrauch von 2 Flaschen à 1000 mg und für Fludarabin einen Verbrauch pro Gabe von 47,5 mg und einen Gesamtverbrauch von 3 Flaschen à 50 mg. Die angegebenen Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin stimmen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2022 überein.

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

Im Rahmen der stationären Gabe von Brexucabtagen-Autoleucel fallen weitere Kosten 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 Lymphodepletion sowie die gemäß Fachinformation von Brexucabtagen-Autoleucel [2] empfohlene Prämedikation. Zudem kann auch hierzu 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 Brexucabtagen-Autoleucel Jahrestherapiekosten von 282 714,60 €. Diese beinhalten die Arzneimittelkosten bei Direktbezug durch das Krankenhaus, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe einer ambulanten Lymphodepletion. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen einer ambulanten Lymphodepletion liegen trotz nicht berücksichtigter Kosten für die Überwachung der Infusionstherapien in einer plausiblen Größenordnung. Für den Fall einer stationären Anwendung der Lymphodepletion macht der pU keine Angaben. Im Rahmen der stationären Gabe von Brexucabtagen-Autoleucel fallen weitere Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. 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 krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass nicht alle Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine Therapie mit Brexucabtagen-Autoleucel erhalten werden und der Versorgungsanteil somit geringer als hier erwartet ist.

Zudem weist der pU darauf hin, dass bei der Anwendung von Brexucabtagen-Autoleucel von einer rein stationären Versorgung auszugehen ist, da eine ambulante Behandlung nicht möglich ist.

Der pU stellt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation [2] dar. Demnach ist Brexucabtagen-Autoleucel kontraindiziert bei Patientinnen und Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation benannten sonstigen Bestandteile. Zudem verweist er auf die in der Fachinformation genannte notwendige Berücksichtigung von Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion. Da jedoch Angaben zu den jeweiligen Anteilen dieser Patientengruppen seiner Angabe nach nicht verfügbar sind, wird die Zielpopulation vom pU nicht weiter eingeschränkt.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Brexucabtagen-Autoleucel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Brexucabtagen-Autoleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL.

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
Brexucabtagen-Autoleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL	81–153	Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im aktuellen Verfahren (81 bis 153) liegt teilweise innerhalb der Spanne (123 bis 198) der GKV-Zielpopulation des Verfahrens zu Inotuzumab Ozogamicin aus dem Jahr 2017 [11]. Um die Unsicherheit der Schätzungen der Patientenzahlen in beiden Verfahren zu berücksichtigen, erscheint eine größere Spanne aus der Untergrenze des vorliegenden Dossiers (81) und der Obergrenze des Dossiers zu Inotuzumab Ozogamicin aus dem Jahr 2017 (198) [11] angemessen.
a. Angabe des pU ALL: akute lymphatische Leukämie; 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Brexucabtagen-Autoleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer ALL	282 000	390,60	324,00	282 714,60	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt für eine Prämedikation mit Cyclophosphamid und Fludarabin korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Im Falle einer ambulanten Anwendung der Lymphodepletion sind die Angaben des pU korrekt. Für den Fall einer stationären Anwendung der Lymphodepletion liefert der pU keine Angaben. Im Rahmen der stationären Gabe von Brexucabtagen-Autoleucel fallen weitere Kosten 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 Lymphodepletion sowie die gemäß Fachinformation von Brexucabtagen-Autoleucel [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. Angabe des pU</p> <p>ALL: akute lymphatische Leukämie; DRG: Diagnosis Related Groups; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; 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, Gilead. Tecartus [online]. 2022 [Zugriff: 15.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut. Bescheid zum Antrag von Gilead Sciences vom 24.01.2022 auf Nutzung des Datensatzes des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut nach § 8 Bundeskrebregisterdatengesetz. Stand: 25. Februar. 2022.
4. Kompetenznetz akute und chronische Leukämien. Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 2015 [Zugriff: 26.08.2022]. URL: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien - Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Stand: Mai [online]. 2022 [Zugriff: 25.08.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>.
6. Abou Dalle I, Kantarjian HM, Short NJ et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2019; 94(12): 1388-1395. <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.25648>.
7. Gökbüget N, Stelljes M, Viardot A et al. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood* 2021; 138(Supplement 1): 362-364. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2021-146306>.
8. Hofer KD, Schanz U, Schwotzer R et al. Real-world outcomes in elderly ALL patients with and without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center evaluation over 10 years. *Ann Hematol* 2022; 101(5): 1097-1106. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-022-04793-z>.
9. Ganzel C, Wang XV, Rowe JM et al. At three years, patients with acute lymphoblastic leukaemia are still at risk for relapse. Results of the international MRC UKALLXII/ECOG E2993 trial. *Br J Haematol* 2020; 191(1): 37-43. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.16616>.
10. Gilead Sciences Gmb H. Epidemiologische Berechnungen - akute lymphatische Leukämie. 2022.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Inotuzumab Ozogamicin (rezidierte oder refraktäre CD22-positive B-Vorläufer akute lymphatische Leukämie); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 15.12.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/G17-07_Inotuzumab-Ozogamicin_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-10-SGB-V_V1-0.pdf.

12. Gilead Sciences. Epidemiologische Berechnungen - akute lymphatische Leukämie. 2022.

13. Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2022 [Zugriff: 01.12.2022]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/11532/file/Information%20zur%20Aufstellung%20NUB%202022_aktualisiert_220628.pdf.

14. 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.

15. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2022 [Zugriff: 26.08.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.