

Tabelecleucel (Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom)

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



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G23-08

Version: 1.0

Stand: 11.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1597

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tabelecleucel (Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom) – Bewertung
gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.04.2023

Interne Projektnummer

G23-08

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Frangen
- Maximilian Kind
- Corinna ten Thoren
- Sarah Mostardt

Schlagwörter

Tabelecleucel, Lymphoproliferative Störungen, Epstein-Barr-Virus-Infektionen, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

Tabelecleucel, Lymphoproliferative Disorders, Epstein-Barr Virus Infections, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Anwendungsgebiet.....	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	4
3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	12
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	14
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	15
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)..	15
3.2.1 Behandlungsdauer.....	15
3.2.2 Verbrauch	16
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	16
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	16
3.2.5 Jahrestherapiekosten	17
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	18
3.2.7 Versorgungsanteile.....	19
4 Literatur	20
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLA	Humanes Leukozytenantigen
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
T-Zellen	Thymus-Zellen

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

Tabelecleucel wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus(EBV)-positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

1.2 Verlauf des Projekts

Tabelecleucel 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 Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten. Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.04.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

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

Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Dossierbewertung 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.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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. Ggf. werden vom G-BA außerdem Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung adressiert. Aus diesen Gründen sind die Bewertung des Zusatznutzens und Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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

Die Erkrankung EBV-positives Posttransplantationslymphom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

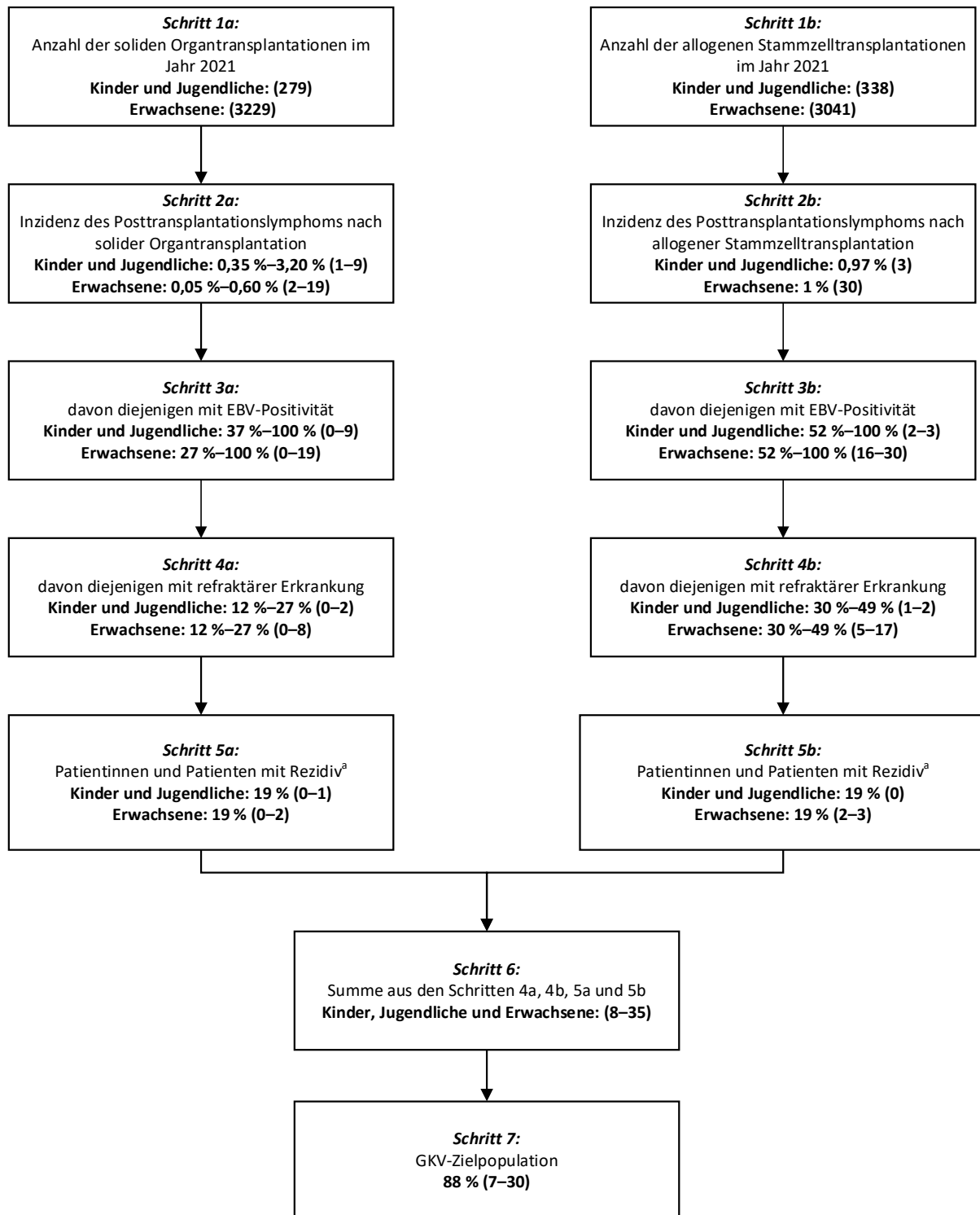
Die Zielpopulation besteht gemäß der Fachinformation von Tabelecleucel [2] aus erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer EBV-positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet. Dies entspricht weitgehend der impliziten Charakterisierung der Zielpopulation durch den pU.

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU liefert 2 Herleitungsstränge (A, siehe Schritte 1a bis 5a und B, siehe Schritte 1b bis 5b) zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Ansatz A stellt die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation dar, Ansatz B hingegen die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation. Im vorletzten Schritt (6, siehe Abbildung 1) werden die Patientenzahlen beider Stränge summiert.

Alle Schritte sind in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt und werden anschließend beschrieben.



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

Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.

a. Berechnung: Zunächst Subtraktion der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a bzw. Schritt 4b von denen aus Schritt 3a bzw. Schritt 3b, dann Multiplikation mit dem Anteilswert

EBV: Epstein-Barr-Virus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Der pU führt seinen Angaben nach eine systematische Literaturrecherche nach Daten zur Epidemiologie des EBV-positiven Posttransplantationslymphoms in Deutschland und Europa durch. Im Folgenden werden ausschließlich die Publikationen herangezogen, denen der pU jeweils den Minimalwert bzw. Maximalwert zur Berechnung der jeweiligen Spanne entnommen hat.

Schritt 1a: Anzahl der soliden Organtransplantationen im Jahr 2021

Der pU entnimmt dem Jahresbericht Organspende und Transplantation in Deutschland für das Jahr 2021 der Deutschen Stiftung Organtransplantation [3] eine Anzahl von 3508 erfolgten soliden Organtransplantationen. Laut pU lässt sich dem Jahresbericht ebenfalls entnehmen, dass insgesamt 279 Transplantationen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 16 Jahren erfolgt sind. Diese Anzahl subtrahiert der pU von der Gesamtzahl der erfolgten soliden Organtransplantationen im Jahr 2021 und weist somit eine Anzahl von 3229 soliden Organtransplantationen bei Erwachsenen aus.

Schritt 1b: Anzahl der allogenen Stammzelltransplantationen im Jahr 2021

Für die Anzahl der allogenen Stammzelltransplantationen im Jahr 2021 zieht der pU den Jahresbericht 2021 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen e. V. heran [4]. Dem Jahresbericht lässt sich eine Anzahl von 3379 erfolgten allogenen Erst- und Folgetransplantationen entnehmen. Der pU entnimmt dem Jahresbericht weiterhin einen Anteil von 10 % der Patientinnen und Patienten, die bei registrierter allogener Ersttransplantation in Deutschland zwischen 1998 und 2021 bei der Transplantation < 18 Jahre alt waren. Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die Gesamtzahl der erfolgten allogenen Stammzelltransplantationen und ermittelt eine Anzahl von 338 Kindern und Jugendlichen sowie im Umkehrschluss eine Anzahl von 3041 Erwachsenen mit erfolgter allogener Stammzelltransplantation im Jahr 2021.

Schritt 2a: Inzidenz des Posttransplantationslymphoms nach solider Organtransplantation

Bei Kindern und Jugendlichen

Für die Inzidenz des Posttransplantationslymphoms nach solider Organtransplantation bei Kindern und Jugendlichen gibt der pU eine Spanne von 0,35 % bis 3,20 % an, die er auf Basis von 2 Publikationen [5,6] herleitet.

Für die untere Grenze der Inzidenz zieht der pU eine monozentrische Studie aus dem Vereinigten Königreich von Chiou et al. [5] heran. Eingeschlossen wurden Kinder und Jugendliche im Alter von 0 bis 16 Jahren, die im Beobachtungszeitraum von 1989 bis 2016 eine Lebertransplantation (N = 827) oder eine Dünndarmtransplantation (N = 94) hatten. Davon entwickelten 37 der Kinder und Jugendlichen ein Posttransplantationslymphom, die Inzidenz wird für diejenigen mit Posttransplantationslymphom nach erfolgter Lebertransplantation (N = 23) mit 2,8 % angegeben. Der pU dividiert diese Inzidenz durch einen medianen

Nachbeobachtungszeitraum von 8 Jahren und berechnet somit eine Inzidenz bezogen auf 1 Jahr von 0,35 %.

Für die obere Grenze der Inzidenz zieht der pU eine monozentrische Studie aus dem Vereinigten Königreich von Offor et al. [6] heran. Es wurden insgesamt 200 Kinder und Jugendliche im Alter von ≤ 18 Jahren in die Studie eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2015 eine Herztransplantation hatten. Insgesamt 35 der Kinder und Jugendlichen entwickelten ein Posttransplantationslymphom. Der pU entnimmt der Publikation eine kumulative Inzidenz des Posttransplantationslymphoms von 21,1 % für einen 5-Jahres-Zeitraum. Der pU dividiert die kumulative Inzidenz durch eine mediane Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahren und gibt auf Basis dessen eine Inzidenz bezogen auf 1 Jahr von 3,2 % an.

Bei Erwachsenen

Für die Inzidenz des Posttransplantationslymphoms nach solider Organtransplantation bei Erwachsenen gibt der pU eine Spanne von 0,05 % bis 0,6 % an, die er auf Basis von 2 weiteren Publikationen [7,8] ermittelt.

Für die untere Grenze der Inzidenz zieht der pU eine monozentrische Studie aus Belgien von Cambier et al. [7] heran. Eingeschlossen wurden insgesamt 2949 Erwachsene, die im Beobachtungszeitraum von 1974 bis 2012 eine Nierentransplantation hatten. 24 von ihnen entwickelten ein Posttransplantationslymphom. Der pU entnimmt der Publikation eine Periodenprävalenz von 0,81 % und dividiert diese durch einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 17 Jahren. Auf dieser Grundlage gibt der pU eine Inzidenz bezogen auf 1 Jahr von 0,05 % an.

Für die obere Grenze der Inzidenz zieht der pU eine monozentrische Studie aus Deutschland von Rademacher et al. [8] heran. Es wurden insgesamt 1616 Erwachsene mit einer Lebertransplantation im Zeitraum von September 1988 bis Dezember 2006 in die Studie eingeschlossen. Von diesen Erwachsenen entwickelten 48 eine hämatologische Malignität (umfasst Lymphome, die akute myeloische Leukämie, das Posttransplantationslymphom sowie das multiple Myelom). Der pU entnimmt der Publikation eine kumulative Inzidenz bezogen auf 1 Jahr für die hämatologischen Malignitäten von 0,6 %.

Schritt 2b: Inzidenz des Posttransplantationslymphoms nach allogener Stammzelltransplantation

Bei Kindern und Jugendlichen

Für die Inzidenz des Posttransplantationslymphoms nach allogener Stammzelltransplantation bei Kindern und Jugendlichen zieht der pU eine monozentrische Studie aus Dänemark von Wareham et al. [9] heran. Eingeschlossen wurden in die Studie Kinder, Jugendliche und

Erwachsene, die zwischen Januar 2004 und Dezember 2014 eine allogene Stammzelltransplantation erhielten (N = 992). Davon wiesen 34 ein Posttransplantationslymphom bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 3,5 Jahren auf. Der pU ermittelt den Anteil derjenigen mit Posttransplantationslymphom an allen allogenen Stammzelltransplantierten (3,4 %) und dividiert diesen durch die mediane Nachbeobachtungszeit. Dadurch ermittelt er eine Inzidenz von 0,97 % bezogen auf 1 Jahr.

Bei Erwachsenen

Für die Inzidenz des Posttransplantationslymphoms nach allogener Stammzelltransplantation bei Erwachsenen zieht der pU eine monozentrische Studie aus Spanien von Romero et al. [10] heran. Eingeschlossen wurden Erwachsene, die eine allogene Stammzelltransplantation im Zeitraum von Januar 1988 bis Juni 2014 erhielten. Von insgesamt 1030 Erwachsenen mit allogener Stammzelltransplantation entwickelten 21 ein Posttransplantationslymphom. Der pU entnimmt der Publikation eine Inzidenz des Posttransplantationslymphoms nach allogener Stammzelltransplantation von 2 % nach 2 Jahren und ermittelt auf Basis dessen eine Inzidenz von 1 % bezogen auf 1 Jahr.

Schritt 3a: von Schritt 2a diejenigen mit EBV-Positivität

Bei Kindern und Jugendlichen

Für den Anteil der Kinder und Jugendlichen, deren Posttransplantationslymphom nach solider Organtransplantation EBV-positiv ist, gibt der pU eine Spanne von 37 % bis 100 % an, die er auf Basis von 3 Publikationen [6,11,12] ermittelt.

Für die untere Grenze des Anteils derjenigen mit EBV-Positivität zieht der pU erneut die Publikation von Offor et al. [6] heran (siehe Schritt 2a). Von den 35 Kindern und Jugendlichen, die ein Posttransplantationslymphom aufwiesen, wurde für 30 von ihnen der EBV-Serostatus vor der Transplantation erhoben. Davon hatten 17 einen negativen Serostatus. Der pU ermittelt im Umkehrschluss, dass 13 von ihnen EBV-positiv waren und dividiert diese Anzahl durch alle Kinder und Jugendlichen mit einem Posttransplantationslymphom, dies entspricht einem Anteilswert von 37 %.

Für die obere Grenze des Anteils derjenigen mit EBV-Positivität zieht der pU 2 Publikationen heran [11,12]. In der monozentrischen Studie aus den Niederlanden von Roest et al. [12] wurden insgesamt 64 Kinder und Jugendliche eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum von 1998 bis 2020 eine Herztransplantation hatten. Davon entwickelten 8 ein Posttransplantationslymphom, das in 100 % der Fälle in Zusammenhang mit einer EBV-Infektion stand. Zudem zieht der pU die monozentrische Studie aus dem Vereinigten Königreich von Gerlach et al. [11] heran. In der Studie wurden insgesamt 90 Kinder und Jugendliche im Alter von < 16 Jahren eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum von 1989 bis 2017 entweder eine Darmtransplantation, eine kombinierte Leber- und Darmtransplantation oder eine

multiviszereale Transplantation hatten. In der Publikation werden 4 Fälle von Malignitäten nach der Transplantation näher vorgestellt (u. a. 1 Posttransplantationslymphom), die laut der Autorinnen und Autoren alle (= 100 %) im Zusammenhang mit einer EBV-Infektion standen.

Bei Erwachsenen

Für den Anteil der Erwachsenen, deren Posttransplantationslymphom nach solider Organtransplantation EBV-positiv ist, gibt der pU eine Spanne von 27 % bis 100 % an, die er auf Basis von 2 Publikationen [13,14] ermittelt.

Für die untere Grenze des Anteils derjenigen mit EBV-Positivität zieht der pU eine monozentrische Studie aus Spanien von Martinez-Calle et al. [13] heran. Eingeschlossen wurden Erwachsene, die im Zeitraum von 1984 bis 2009 eine solide Organtransplantation hatten (Herz, Niere, Leber, Lunge). Von 1335 Erwachsenen mit Transplantation entwickelten 26 (abweichende Angabe in der Publikation: 24) ein Posttransplantationslymphom. Davon wiederum waren 7 EBV-positiv. Dies entspricht einem Anteilswert von 27 %.

Für die obere Grenze des Anteils derjenigen mit EBV-Positivität zieht der pU eine monozentrische Studie aus Italien von Mazzucotelli et al. [14] heran. Der pU zieht ausschließlich Ergebnisse zu insgesamt 735 Erwachsenen heran, die im Zeitraum von 1997 bis 2012 eine Nierentransplantation hatten. Davon wiesen 13 ein Posttransplantationslymphom auf, wovon alle 13 Fälle EBV-positiv (= 100 %) waren.

Schritt 3b: von Schritt 2b diejenigen mit EBV-Positivität

Für den Anteil der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen, deren Posttransplantationslymphom nach allogener Stammzelltransplantation EBV-positiv ist, gibt der pU eine Spanne von 52 % bis 100 % auf Basis von 2 Publikationen an [10,15].

Für die untere Grenze des Anteils derjenigen mit EBV-Positivität zieht der pU eine multizentrische Studie aus Spanien von Garcia-Cadenas et al. [15] heran. Die Studie umfasst den Beobachtungszeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2015. Eingeschlossen wurden alle Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen mit allogener Stammzelltransplantation (N = 12 641), wovon 102 Patientinnen und Patienten ein mögliches oder bestätigtes Posttransplantationslymphom entwickelt haben. Davon wiederum wurde bei 48 dieser Patientinnen und Patienten der EBV-Serostatus erhoben. Zudem wurde retrospektiv bei 3 weiteren Patientinnen und Patienten der EBV-Serostatus erhoben (N = 51 Fälle). Der pU dividiert 25 EBV-positiv getestete Patientinnen und Patienten durch diejenigen mit Monitoring des Serostatus (N = 48) und ermittelt so einen Anteilswert von 52 %.

Für die obere Grenze des Anteils derjenigen mit EBV-Positivität zieht der pU erneut die Publikation von Romero et al. [10] heran (siehe Schritt 2b). Von 21 Posttransplantationslymphomen bei Erwachsenen nach allogener Stammzelltransplantation waren 100 % EBV-positiv.

Schritt 4a: von Schritt 3a diejenigen mit refraktärer Erkrankung

Für den Anteil der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen, deren EBV-positives Posttransplantationslymphom nach solider Organtransplantation zusätzlich refraktär ist, gibt der pU eine Spanne von 12 % bis 27 % auf Basis von 2 Publikationen [16,17] an.

Die untere Grenze ermittelt der pU auf Basis der Publikation von Gonzalez Barca et al. [16]. Die multizentrische Phase II-Studie mit einem Beobachtungszeitraum von November 2000 bis August 2005 aus Spanien schließt 38 Erwachsene mit einem zuvor unbehandelten B-Zell Posttransplantationslymphom nach solider Organtransplantation ein, die mit einer Reduktion der immunsuppressiven Therapie sowie Rituximab behandelt werden. Bei 20 Patientinnen und Patienten wurde der EBV-Serostatus erhoben, 14 von ihnen wurden positiv getestet. Laut pU lässt sich der Quelle zusätzlich entnehmen, dass 12 % der Patientinnen und Patienten refraktär sind.

Die obere Grenze ermittelt der pU auf Basis der Publikation von Trappe et al. [17]. Die internationale multizentrische Phase II-Studie mit einem Beobachtungszeitraum von Oktober 2006 bis Oktober 2014 umfasst 152 erwachsene, zunächst therapienaive Patientinnen und Patienten mit Posttransplantationslymphom, die eine solide Organtransplantation hatten. In der Studie sprachen die Patientinnen und Patienten nicht auf eine Reduktion der Immunsuppression an und wurden mit Rituximab behandelt. Bei 144 Patientinnen und Patienten lagen Informationen zum EBV-Status vor. Davon waren 67 Lymphome EBV-assoziiert. Sofern nach einem Staging nach 50 Tagen keine komplette Remission vorlag, wurden die Patientinnen und Patienten mit Rituximab in Kombination mit einer Chemotherapie weiter behandelt (N = 100). Laut pU lässt sich der Publikation zusätzlich entnehmen, dass 27 % der Patientinnen und Patienten refraktär sind.

Der pU überträgt für die Berechnung der Anzahl der Erwachsenen den Anteilswert auf die gesamte Summe der Kinder, Jugendlichen sowie Erwachsenen aus Schritt 3a.

Schritt 4b: von Schritt 3b diejenigen mit refraktärer Erkrankung

Für den Anteil der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen, deren EBV-positives Posttransplantationslymphom nach allogener Stammzelltransplantation zusätzlich refraktär ist, gibt der pU eine Spanne von 30 % bis 49 % auf Basis von 2 Publikationen [15,18] an.

Die untere Grenze ermittelt der pU auf Basis der Publikation von Fox et al. [18]. Die multizentrische Studie aus dem Vereinigten Königreich umfasst einen Erhebungszeitraum von 2001 bis 2010 mit Patientinnen und Patienten im Alter von 16 bis 67 Jahren, die eine Alemtuzumab-basierte allogene Stammzelltransplantation hatten. Insgesamt beinhaltet die Studie 62 Patientinnen und Patienten mit EBV-assoziiertem Posttransplantationslymphom. In der Studie erhielten insgesamt 47 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Rituximab, wovon bei 14 von ihnen die Behandlung nicht erfolgreich war. Der pU dividiert diese Anzahl

durch alle Patientinnen und Patienten mit Rituximab-Behandlung und ermittelt so einen Anteilswert von 30 % derjenigen, die refraktär sind.

Für die obere Grenze zieht der pU erneut die Publikation von Garcia Cadenas et al. [15] heran (siehe Schritt 3b). Von den 102 Patientinnen und Patienten mit möglichem bzw. bestätigtem Posttransplantationslymphom erhielten 87 eine Mono-Rituximab Behandlung oder eine Kombination mit einer Reduktion der Immunsuppression. Davon sprachen 43 nicht auf eine Rituximab-Behandlung an. Der pU dividiert diejenigen, die nicht auf die Rituximab-Behandlung ansprechen durch die Gesamtzahl der behandelten Patientinnen und Patienten, und weist einen Anteil von 49 % aus.

Der pU überträgt für die Berechnung der Anzahl der Erwachsenen in der oberen Grenze den Anteilswert von 49 % auf die gesamte Summe der Kinder, Jugendlichen sowie Erwachsenen aus Schritt 3b.

Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv

Für den Anteil der Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen, die ein EBV-positives Posttransplantationslymphom nach solider Organtransplantation haben und die eine rezidierte Erkrankung aufweisen greift der pU auf eine Schätzung aus einem Verfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zu Tabelecleucel zurück [19]. Der pU gibt auf Basis der Quelle einen geschätzten Anteil von 19 % der Patientinnen und Patienten an, deren Erkrankung rezidiert.

Anschließend subtrahiert der pU jeweils die Anzahl an refraktären Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen (Schritt 4a) von jeweils der Anzahl derjenigen mit EBV-Positivität (Schritt 3a). Auf diese Ergebnisse überträgt er dann jeweils den Anteilswert von 19 %.

Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv

Für diejenigen die eine rezidierte Erkrankung aufweisen greift der pU auf dieselbe Quelle wie in Schritt 5a zurück [19] und gibt wieder einen geschätzten Anteilswert von 19 % an.

Anschließend geht der pU analog zu Schritt 5a vor. Der pU subtrahiert jeweils die Anzahl an refraktären Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen (Schritt 4b) von jeweils der Anzahl derjenigen mit EBV-Positivität (Schritt 3b). Auf diese Ergebnisse überträgt er dann jeweils den Anteilswert von 19 %.

Schritt 6: Summe aus den Schritten 4a, 4b, 5a und 5b

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 4a, 4b, 5a sowie 5b und weist eine Spanne von 8 bis 35 Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 7: GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88 % [20,21] ermittelt der pU eine Anzahl von 7 bis 30 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist methodisch weitgehend, rechnerisch jedoch nur teilweise nachvollziehbar. In der Herleitung des pU liegen diverse Unsicherheitsfaktoren vor, weshalb die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation insgesamt als unsicher eingeschätzt werden. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden im Folgenden dargestellt.

Zu den Schritten 1a und 1b: Anzahl solider Organtransplantationen bzw. allogener Stammzelltransplantationen im Jahr 2021

Gemäß Fachinformation [2] sind Patientinnen und Patienten ab einem Alter von ≥ 2 Jahren vom Anwendungsgebiet umfasst. Es ist dabei darauf hinzuweisen, dass eine Eingrenzung auf das Alter der Patientinnen und Patienten in den Herleitungsschritten des pU unberücksichtigt bleibt. Zudem berücksichtigt der pU in Schritt 1a bei den Kindern und Jugendlichen lediglich ein Alter von < 16 Jahren, bei denen eine Anzahl von 279 Transplantationen durchgeführt wurden [3]. Dabei bleiben jedoch Kinder und Jugendliche bis zu einem Alter von < 18 Jahren unberücksichtigt. Zudem lässt sich anhand der vom pU mitgelieferten Quelle die Angabe zur Anzahl der Transplantationen nicht nachvollziehen.

In Schritt 1b ist unklar, inwiefern der Anteilswert der Kinder und Jugendlichen mit einer Ersttransplantation in den Jahren 1998 bis 2021 auf Erst- und Folgetransplantationen aus dem Jahr 2021 übertragbar ist.

Zu den Schritten 2a und 2b: Inzidenz des Posttransplantationslymphoms nach solider Organtransplantation bzw. nach allogener Stammzelltransplantation

Das methodische Vorgehen des pU zur Berechnung der Inzidenz des Posttransplantationslymphoms nach solider Organtransplantation bzw. nach allogener Stammzelltransplantation ist mit Unsicherheit behaftet. Die Verwendung der Periodenprävalenzen bzw. kumulativen Inzidenzen und die anschließende Division durch mediane Nachbeobachtungszeiträume ist methodisch unsicher, u. a. da die medianen Nachbeobachtungszeiträume teilweise erheblich längere Zeiträume umfassen als diejenigen Zeiträume, auf die sich die Periodenprävalenzen bzw. kumulativen Inzidenzen beziehen. Durch die einbezogenen Beobachtungszeiträume bleiben gegebenenfalls Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die erst nach einem längeren Zeitraum als beobachtet nach solider Organtransplantation bzw. Stammzelltransplantation an einem Posttransplantationslymphom erkranken.

Im Bereich der soliden Organtransplantationen (Schritt 2a) zieht der pU Publikationen heran, die sich nur auf bestimmte transplantierte Organe beziehen (beispielsweise Herz, Leber, Niere). Dies ist mit Unsicherheit behaftet, da die Inzidenzen des Posttransplantationslymphoms je nach transplantiertem Organ deutlich voneinander abweichen können. So entnimmt der pU der Publikation von Chiou et al. [5] eine Inzidenz von 2,8 % nach Lebertransplantation, der gleichen Publikation lässt sich jedoch auch eine Inzidenz von 14,9 % nach Dünndarmtransplantation entnehmen. Dabei bleibt unklar, inwieweit sich die Inzidenzen bei Berücksichtigung weiterer transplantierte Organe verändern würden.

Zudem ist für die obere Grenze (Schritt 2a) zu beachten, dass die vom pU herangezogene Inzidenz aus der Publikation von Rademacher et al. [8] sich auf hämatologische Malignitäten im Allgemeinen bezieht und – neben dem Posttransplantationslymphom – auch weitere Erkrankungen umfasst. Bei ausschließlicher Betrachtung der Inzidenz des Posttransplantationslymphoms kann die vom pU zugrunde gelegte Inzidenz abweichen.

Unsicherheit besteht darüber hinaus aufgrund der in den Publikationen teils sehr lange zurückliegenden Erhebungszeiträumen, die die Übertragbarkeit auf den heutigen deutschen Versorgungskontext limitieren. Dies gilt auch für einen Großteil der nachfolgenden Schritte. Des Weiteren überträgt der pU im Falle der allogenen Stammzelltransplantationen Inzidenzen auf die Gruppe der Kinder und Jugendlichen, die sich auch auf Erwachsene beziehen. Es ist unklar, inwieweit sich die Berechnungen für Kinder und Jugendliche ändern würden bei ausschließlicher Anwendung der Inzidenzen für diese Patientengruppe. Dies ist ebenfalls für den Großteil der nachfolgenden Schritte, insbesondere aber für Herleitungsstrang B zu berücksichtigen.

Zu Schritt 3a: von Schritt 2a diejenigen mit EBV-Positivität

In Schritt 3a zieht der pU für die untere Grenze der Kinder und Jugendlichen mit solider Organtransplantation die Publikation von Offor et al. heran [6]. Unsicherheit besteht dadurch, in wieweit der Anteilswert der positiv getesteten, welcher auf alle getesteten Patientinnen und Patienten bezogen wurde, auf alle Patientinnen und Patienten mit Posttransplantationslymphom übertragbar ist.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass den vom pU herangezogenen Publikationen teilweise große Unterschiede in Bezug auf die EBV-Positivität bei demselben transplantierten Organ zu entnehmen sind: Während Roest et al. [12] berichten, dass von 8 Posttransplantationslymphomen nach Herztransplantation 100 % EBV-assoziiert sind, ermittelt der pU auf Basis der Publikation von Offor et al. [6] lediglich einen Anteilswert von 37 % des EBV-assoziierten Posttransplantationslymphoms nach einer Herztransplantation.

Zu den Schritten 4a und 4b: von Schritt 3a bzw. 3b diejenigen mit refraktärer Erkrankung

Die Publikation von Gonzalez Barca et al. [16], die der pU für die untere Grenze in Schritt 4a heranzieht, bezieht sich ausschließlich auf ein B-Zell-Posttransplantationslymphom. Hierbei ist unklar, inwieweit sich der Anteilswert verändern würde, sofern nicht ausschließlich das B-Zell-Posttransplantationslymphom berücksichtigt wird, sondern alle Arten des Posttransplantationslymphoms. Da der vom pU angegebene Anteilswert von 12 % nicht abschließend nachvollzogen werden kann bleibt ebenfalls unklar, ob dieser sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit EBV-positivem Serostatus bezieht. Gleiches gilt für den vom pU angegebenen Anteilswert auf Basis der Publikation von Trappe et al. [17] (obere Grenze Schritt 4a). Zudem wird in der Publikation von Gonzalez Barca et al. [16] ausschließlich die Therapieoption aus einer Reduktion der immunsuppressiven Therapie sowie Rituximab berücksichtigt. Gemäß Fachinformation [2] soll die Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation jedoch eine Chemotherapie umfassen, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet. Unklar bleibt, inwieweit sich der Anteilswert der refraktären Patientinnen und Patienten ändert, wenn eine Chemotherapie als Vortherapie zugrunde gelegt wird.

Die Publikation von Fox et al. [18], die der pU in Schritt 4b heranzieht, bezieht sich ausschließlich auf eine Alemtuzumab-basierte allogene Stammzelltransplantation. Hierbei ist unklar, ob sich der Anteilswert ändert, sofern nicht auf eine Alemtuzumab-basierte allogene Stammzelltransplantation eingeschränkt wird.

Es ist unklar, wieso der pU für die Berechnung der Anzahl der Erwachsenen in Schritt 4a sowie der Erwachsenen in der oberen Grenze in Schritt 4b die jeweiligen Anteilswerte auf die gesamte Summe der Kinder, Jugendlichen sowie Erwachsenen aus Schritt 3a bzw. 3b überträgt.

Zu den Schritten 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv

Der vom pU zugrunde gelegte Anteilswert von 19 % für diejenigen mit rezidivierter Erkrankung basiert lediglich auf einer Schätzung aus einem Verfahren der EMA zu Tabelecleucel [19], welcher keine weiteren Quellen zugrunde liegen. Aus diesem Grund ist auch dieser Anteilswert mit Unsicherheit behaftet. Zudem bleibt unklar, ob sich der Anteilswert in der herangezogenen Quelle ausschließlich auf Patientinnen und Patienten ohne Refraktärität bezieht.

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU merkt an, dass er keine Daten zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des EBV-positiven Posttransplantationslymphoms in Deutschland identifizieren konnte. Jedoch sieht er einen Anstieg aufgrund des demografischen Wandels sowie verbesserten Diagnose- und Therapieoptionen als möglich an.

3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tabelecleucel	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer EBV-positiver Posttransplantationslymphoproliferativer Erkrankung, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.	7–30	Die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unsicher. Maßgebliche Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inzidenzangaben des Posttransplantationslymphoms nach solider Organtransplantation beziehen sich nur auf bestimmte Organe ▪ unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten, die sich auch auf Erwachsene beziehen auf die Gruppe der Kinder und Jugendlichen ▪ Anteilswerte teilweise rechnerisch nicht nachvollziehbar bzw. nur auf Schätzungen basierend
a. Angabe des pU EBV: Epstein-Barr-Virus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Tabelecleucel entsprechen der Fachinformation [2]. Demnach wird das Arzneimittel über mehrere 35-tägige Zyklen verabreicht, in denen die Patientinnen und Patienten das Arzneimittel an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten. Es folgt eine Beobachtungsphase bis Tag 35, wobei etwa an Tag 28 das Ansprechen beurteilt wird. Die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen hängt vom Ansprechen auf die Therapie ab. Wird keine komplette oder partielle Remission erzielt, können die Patientinnen und Patienten auf eine Tabelecleucel-Charge mit anderer Humaner Leukozytenantigen (HLA)-Restriktion (bis zu 4 verschiedene Restriktionen) umgestellt werden. Hieraus leitet der pU eine Behandlungsdauer mit einer Spanne von 2 bis 8 Zyklen pro Patientin bzw. Patient ab.

3.2.2 Verbrauch

Laut Fachinformation besteht die Behandlung aus mehreren Dosen zur Injektion, die eine Dispersion lebensfähiger T(Thymus)-Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen enthalten. Die empfohlene Dosis enthält 2×10^6 lebensfähige T-Zellen je kg Körpergewicht [2].

Der Verbrauch von Tabelecleucel richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU macht darüber hinaus keine näheren Angaben zum Verbrauch in Abhängigkeit des Körpergewichts. Er verweist lediglich auf eine patientenindividuelle Dosierung und geht dabei unter Zugrundelegung der empfohlenen Dosis von 6 bis 24 patientenspezifischen Injektionen aus.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tabelecleucel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2023, der erstmaligen Leistung, wieder. Dabei weist die Lauer-Taxe die Kosten bezogen auf 1 Glasflasche aus. Laut Fachinformation [2] enthält die Packung, in der Tabelecleucel geliefert wird, eine variable Anzahl von 1 bis 6 Durchstechflaschen je nach der für die Patientin bzw. den Patienten erforderlichen Dosis. Die Kostenangaben des pU basieren auf der Bedingung, dass sich die Kosten auf den Preis pro Packung beziehen.

Der pU legt den Klinik-Einkaufspreis zugrunde und veranschlagt keine Mehrwertsteuer, da seiner Aussage nach Tabelecleucel nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben wird.

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 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [22] hat die Leistung „Tabelecleucel“ den neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB)-Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2023 ein krankenhausespezifisches NUB-Entgelt für die Kosten von Tabelecleucel vereinbart werden kann.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU sind die Kosten für die Verabreichung von Tabelecleucel im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Tabelecleucel abgegolten und werden deshalb nicht von ihm als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt. Es fallen jedoch Kosten im Rahmen der stationären Behandlung an, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Tabelecleucel ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 450 000 € bis 1 800 000 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer bei Direktbezug durch das Krankenhaus. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer basieren auf der Bedingung, dass sich die Kosten auf den Preis pro Packung beziehen und sind vor diesem Hintergrund plausibel.

Der pU berücksichtigt nicht, dass für „Tabelecleucel“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2023 ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels vereinbart werden kann. Im Rahmen der stationären Gabe von Tabelecleucel fallen zudem weitere Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt.

3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie 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
Tabelecleucel	Erwachsene und pädiatrische Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer EBV-positiver Posttransplantationslymphoproliferativer Erkrankung, die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patientinnen und Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.	450 000– 1 800 000 ^b	0	0	450 000– 1 800 000	Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer basieren auf der Bedingung, dass sich die Kosten auf den Preis pro Packung beziehen und sind vor diesem Hintergrund plausibel. Der pU berücksichtigt nicht, dass für „Tabelecleucel“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2023 ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels vereinbart werden kann. Im Rahmen der stationären Gabe von Tabelecleucel fallen zudem weitere Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt.
<p>a. Angabe des pU b. Angabe ohne Mehrwertsteuer EBV: Epstein-Barr-Virus; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er geht von einer rein stationären Versorgung aus, da die Gabe von Tabelecleucel in einer qualifizierten klinischen Einrichtung erfolgen müsse. Dem pU liegen laut eigener Aussage keine Informationen zur Häufigkeit von Überempfindlichkeiten gemäß der Kontraindikationen laut Fachinformation [2] vor.

4 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. Pierre Fabre Pharma. Ebvallo [online]. 2023 [Zugriff: 26.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht 2021 [online]. 2022. URL: <https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO-Jahresbericht%202021.pdf>.
4. Deutsches Register für Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2021 [online]. 2022. URL: <https://www.drst.de/drst/download/jb2021.pdf>.
5. Chiou FK, Beath SV, Morland B et al. Comparison of Clinical Features and Outcome of Pediatric Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Recipients of Small Bowel Allograft Versus Isolated Liver Transplantation. *Transplantation* 2020; 104(7): 1429-1436. <https://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000003004>.
6. Ofor UT, Bacon CM, Roberts J et al. Transplantation for congenital heart disease is associated with an increased risk of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in children. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40(1): 24-32. <https://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2020.10.006>.
7. Cambier ML, Michaux L, Struyven J et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in kidney transplant recipients: A single center experience. *Transpl Int* 2018; 31(S1): 14. <https://dx.doi.org/10.1111/tri.13101>.
8. Rademacher S, Seehofer D, Eurich D et al. The 28-year incidence of de novo malignancies after liver transplantation: A single-center analysis of risk factors and mortality in 1616 patients. *Liver Transpl* 2017; 23(11): 1404-1414. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.24795>.
9. Wareham NE, Mocroft A, Sengeløv H et al. The value of EBV DNA in early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders among solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144(8): 1569-1580. <https://dx.doi.org/10.1007/s00432-018-2674-9>.
10. Romero S, Montoro J, Guinot M et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2019; 60(1): 142-150. <https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2018.1474462>.
11. Gerlach UA, Morland B, Hobin D et al. Atypical malignancies after intestinal transplantation in children: A European single-centre experience. *Pediatr Transplant* 2020; 24(3): e13697. <https://dx.doi.org/10.1111/petr.13697>.

12. Roest S, van der Meulen MH, van Osch-Gevers LM et al. The Dutch national paediatric heart transplantation programme: outcomes during a 23-year period. *Netherlands heart journal* 2022; 1-6. <https://dx.doi.org/10.1007/s12471-022-01703-w>.
13. Martínez-Calle N, Alfonso A, Rifón J et al. First-line use of rituximab correlates with increased overall survival in late post-transplant lymphoproliferative disorders: retrospective, single-centre study. *Eur J Haematol* 2017; 98(1): 38-43. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.12782>.
14. Mazzucotelli V, Piselli P, Verdirosi D et al. De novo cancer in patients on dialysis and after renal transplantation: north-western Italy, 1997-2012. *Journal of nephrology* 2017; 30(6): 851-857. <https://dx.doi.org/10.1007/s40620-017-0385-y>.
15. García-Cadenas I, Yáñez L, Jarque I et al. Frequency, characteristics, and outcome of PTLN after allo-SCT: A multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH). *Eur J Haematol* 2019; 102(6): 465-471. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.13226>.
16. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica* 2007; 92(11): 1489-1494. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.11360>.
17. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(5): 536-543. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3564>.
18. Fox CP, Burns D, Parker AN et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following in vivo T-cell-depleted allogeneic transplantation: clinical features, viral load correlates and prognostic factors in the rituximab era. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(2): 280-286. <https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2013.170>.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use, Committee for Advanced Therapies. Rapporteurs Day 150 Joint Assessment Report of the responses to the list of questions - Clinical. 2022.
20. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Monatswerte Januar-August 2022). 2022.
21. Destatis. Bevölkerungsstand 31.12.2021 (12411-0001). 2022. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.

22. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 25.04.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft,

einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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