

Tisagenlecleucel (DLBCL)

Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: G23-21

Version: 1.0

Stand: 28.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1681

DOI: 10.60584/G23-21

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tisagenlecleucel (DLBCL) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

04.09.2023

Interne Projektnummer

G23-21

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/G23-21>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (DLBCL); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/G23-21>.

Schlagwörter

Tisagenlecleucel, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Dorothee Ehlert
- Judith Kratel
- Sarah Mostardt
- Dominik Schierbaum

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
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 B, 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.....	9
3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	13
3.1.2.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	14
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)..	14
3.2.1 Behandlungsdauer.....	14
3.2.2 Verbrauch	14
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	14
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	15
3.2.5 Jahrestherapiekosten	16
3.2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	17
3.2.7 Versorgungsanteile.....	18
4 Literatur	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	17

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
auto-SZT	autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DLBCL	Diffuse large B-cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESMO	European Society for Medical Oncology
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
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
PMBCL	primär mediastinales B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Anwendungsgebiet

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

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

1.2 Verlauf des Projekts

Tisagenlecleucel ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (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 04.09.2023 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren Dossiers vorgelegt. Das 1. Dossier wurde dem IQWiG am 14.09.2018 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 07.03.2019 eine Befristung bis zum 15.03.2020 aus [1]. Das 2. Dossier wurde dem IQWiG am 18.03.2020 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 17.09.2020 eine Befristung bis zum 01.09.2023 aus [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tisagenlecleucel erneut, wenn die 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).

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe VerfO des G-BA [3]).

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

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

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.

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

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 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

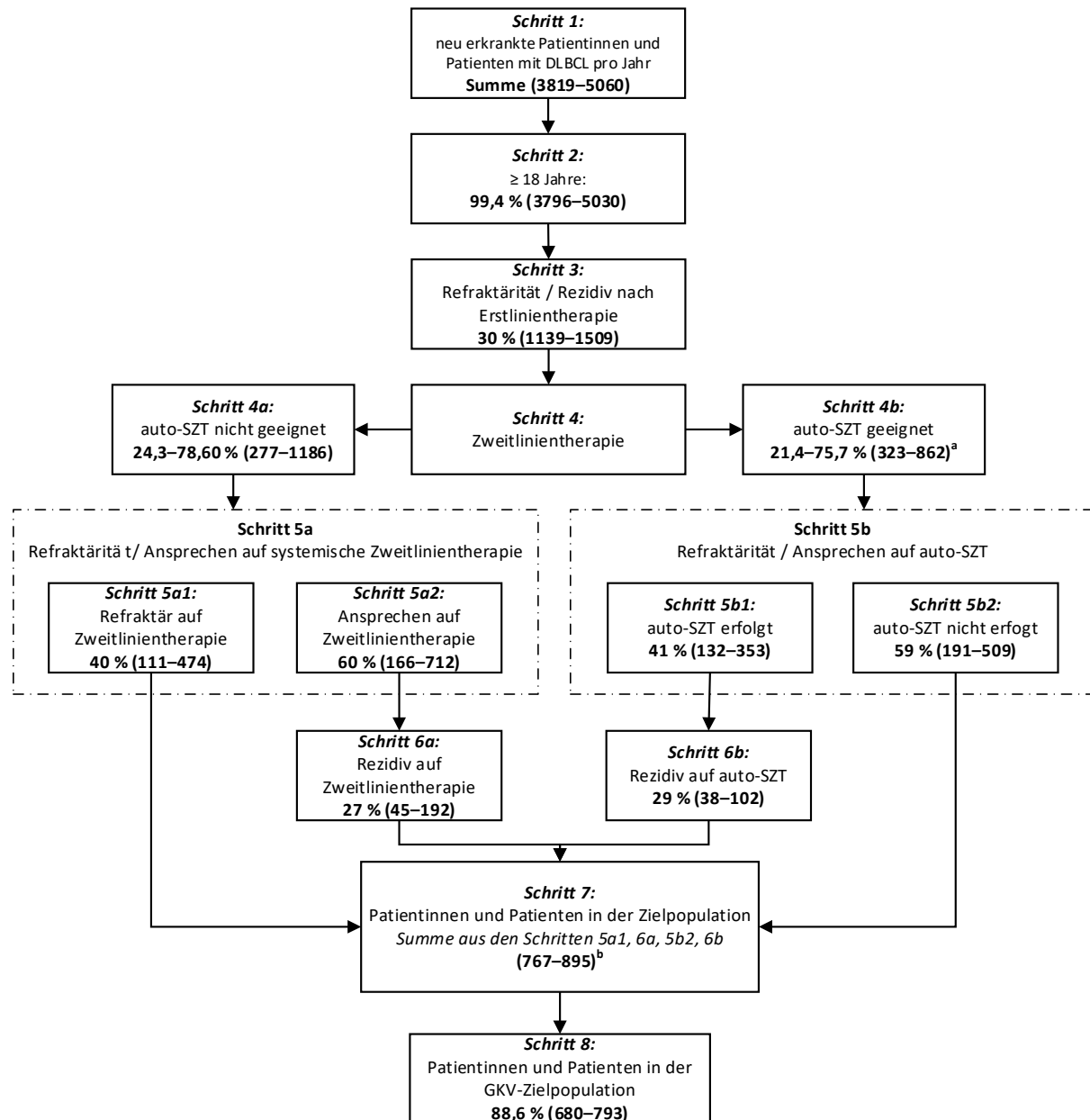
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das DLBCL nachvollziehbar und plausibel dar. Demnach wird Tisagenlecleucel bei erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie angewendet [4].

3.1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

3.1.2.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



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

a. gegenteilige Anteilswerte von Schritt 4a, Anzahl der Patientinnen und Patienten ergibt sich aus der Differenz aus Schritt 3 und 4a

b. Die Untergrenze in Schritt 7 ergibt sich aufgrund der Aufteilung in Schritt 4 aus der Summe der Werte der Untergrenzen aus Schritt 5a1 und 6a sowie den Werten der Obergrenzen aus Schritt 5b2 und 6b. Die Obergrenze in Schritt 7 ergibt sich aufgrund der Aufteilung in Schritt 4 aus der Summe der Werte der Obergrenzen aus Schritt 5a1 und 6a sowie den Werten der Untergrenzen aus Schritt 5b2 und 6b.

auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL pro Jahr

Der pU bildet im Rahmen seiner Inzidenzschätzung des DLBCL eine Spanne. Für die Bildung der Untergrenze der Inzidenz des DLBCL nutzt der pU die Datenbank des REARECARENet-Projekts, welche Daten zu seltenen Krebserkrankungen in Europa angibt [5]. Die Datenbank stammt aus dem Datensatz von EURO CARE-5, einer Studie zum Überleben von Krebspatientinnen und -patienten aus dem Diagnosezeitraum 2000 bis 2007, an welcher insgesamt 94 bevölkerungsbezogene Krebsregister teilnehmen [6]. Die Inzidenzdaten des RARECAREnet-Projekts für Deutschland basieren auf Daten aus 8 deutschen regionalen Krebsregistern (Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, München, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Sachsen). Basierend auf einer für Deutschland angegebenen rohen Inzidenzrate von 4,59 Fällen pro 100 000 Einwohnern für das diffuse B-Zell-Lymphom als auch der Bevölkerungsanzahl auf Grundlage der Fortschreibung des Zensus 2011 von 83,2 Millionen Einwohnerinnen und Einwohnern in Deutschland [7] berechnet der pU die Untergrenze mit 3819 Neuerkrankungen.

Für die Bildung der Obergrenze zieht der pU Angaben des vom Robert Koch-Institut (RKI) publizierten Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 heran [8]. Dem Bericht entnimmt der pU eine mittlere Anzahl von 5060 Neudiagnosen mit diffusem B-Zell-Lymphom aus den Jahren 2011 bis 2013, welche er als Obergrenze für neu erkrankte Patientinnen und Patienten ansetzt.

Schritt 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem DLBCL

Basierend auf den vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2021 veröffentlichten tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten gibt der pU einen Anteil der Erwachsenen mit neu diagnostiziertem DLBCL von 99,6 % [9] an. Entgegen dieser Angabe rechnet der pU jedoch mit einem Anteil von 99,4 %. Der pU schätzt daraus eine Spanne von 3796 und 5030 neu erkrankten Erwachsenen mit DLBCL pro Jahr.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv / Refraktärität nach Erstlinientherapie

Der pU gibt an, dass 30 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL auf die Erstlinientherapie ein Rezidiv entwickeln oder refraktär sind und verweist dabei auf die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft European Society for Medical Oncology (ESMO) (2015) [10].

Basierend auf dieser Annahme berechnet der pU eine Spanne von 1139 bis 1509 jährlich neu erkrankten Erwachsenen mit DLBCL, die eine Refraktärität oder ein Rezidiv auf die Erstlinientherapie entwickeln.

Schritt 4: Zweitlinientherapie

Die Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie leitet der pU getrennt alleinig

über diejenigen Patientinnen und Patienten her, welche in der Zweitlinientherapie für eine autologe Stammzelltransplantation (auto-SZT) nicht geeignet (Schritt 4a) bzw. geeignet sind (Schritt 4b). Er begründet dies damit, dass die auto-SZT bisher als Standardtherapie galt und häufiger als die allogene Stammzelltherapie durchgeführt wird.

Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten in Zweitlinientherapie: Für eine auto-SZT nicht geeignete bzw. geeignete Patientinnen und Patienten

Um zwischen den für eine auto-SZT ungeeigneten bzw. geeigneten Patientinnen und Patienten zu unterscheiden, nutzt der pU unterschiedliche Quellen und bildet Altersspannen aus dem medianen Behandlungsalter (Untergrenze) sowie dem maximalen Behandlungsalter (Obergrenze) verschiedener Patientinnen und Patienten. Dazu nutzt er die beiden epidemiologischen Studien von Bal et al. [11] und Shadman et al. [12] in denen eine auto-SZT bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL durchgeführt wurde sowie die klinische TRANSFORM-Studie, in der zudem auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, welche laut pU keine auto-SZT erhielten, obwohl sie für eine solche geeignet gewesen wären [13]. Auf Basis der Altersangaben in diesen 3 Studien berechnet der pU eine Altersspanne von 57,5 bis 76,5 Jahren. Anschließend entnimmt er den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten des Statistischen Bundesamtes für 2021 [9] angelehnt an seine zuvor berechnete Altersspanne die Anteilswerte der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit dem ICD-Code C83.3 über 60 Jahre (78,6 %) sowie über 80 Jahre (24,3 %) und nutzt dies als Unter- und Obergrenzen für seine Berechnung. So schätzt er, dass 277 bis 1186 Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie altersbedingt nicht für eine auto-SZT geeignet sind (Schritt 4a).

Analog zu Schritt 4a geht der pU davon aus, dass die gegenteiligen 21,4 % bis 75,7 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL für eine auto-SZT geeignet sind. Über die Differenz aus Schritt 3 und Schritt 4a schätzt er, dass dies für 323 bis 862 Patientinnen und Patienten zutrifft (Schritt 4b).

Laut pU erhalten die Patientinnen und Patienten, für die eine auto-SZT nicht geeignet ist, als Zweitlinientherapie eine Chemotherapie. Folgend ermittelt er die Anteile eines Rezidivs bzw. Refraktärität auf diese Zweitlinientherapie.

Schritt 5a1 und 5a2: Für eine auto-SZT nicht geeignete Patientinnen und Patienten: Refraktärität bzw. Ansprechen auf systemische Zweitlinientherapie

Der pU zieht für die Berechnung der Ansprechrate für Patientinnen und Patienten, welche nicht für eine auto-SZT infrage kommen und eine andere Therapie erhalten die L-MIND-Studie [14] heran. In diese 1-armige Studie zur Behandlung mit Tafasitamab plus Lenalidomid wurden zwischen Januar 2016 und November 2017 insgesamt 81 Patientinnen und Patienten aus 10 Ländern mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL eingeschlossen, für die eine

Hochdosismchemotherapie mit anschließender auto-SZT nicht geeignet war. Dieser entnimmt der pU eine Ansprechrate nach einem medianen Follow-up von 13,2 Monaten von 60 % und setzt dies für das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie an. Basierend darauf nimmt er an, dass 166 bis 712 Patientinnen und Patienten auf die Therapie eine Remission erreichen.

Im Umkehrschluss zur Ansprechrate von 60 % der L-MIND-Studie, geht der pU von einer Refraktärität von 40 % aus [14]. Er berechnet eine Anzahl von 111 bis 474 Patientinnen und Patienten, die für eine auto-SZT ungeeignet waren und refraktär auf die Zweitlinientherapie sind.

Schritt 6a: Für eine auto-SZT nicht geeignete Patientinnen und Patienten: Rezidiv auf Zweitlinientherapie

Für diejenigen Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach der Zweitlinientherapie veranschlagt der pU einen Anteil von 27 % auf Basis der L-MIND-Studie [14]. Er berechnet somit eine Anzahl von 45 bis 192 Patientinnen und Patienten, welche nach einer Zweitlinientherapie und vorübergehendem Ansprechen auf die Therapie ein Rezidiv entwickelt haben.

Schritt 5b1 und 5b2: Für eine auto-SZT geeignete Patientinnen und Patienten: auto-SZT erfolgt bzw. nicht erfolgt

Um die Anzahl an Patientinnen und Patienten abzuleiten, für die eine auto-SZT geeignet ist und bei denen diese tatsächlich durchgeführt wird, nutzt der pU die Studien ZUMA-7 und TRANSFORM [13,15]. In beiden Studien wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem großzelligem B-Zell Lymphom nach Erstlinientherapie im 1. Studienarm entweder mit der Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen-Therapie Lisocabtagen maraleucel (TRANSFORM) oder Axicabtagen ciloleucel (ZUMA-7) behandelt. Die Patientinnen und Patienten des 2. Studienarms erhielten Standard of care und waren für eine auto-SZT als Zweitlinientherapie geeignet. Der Studienzeitraum befand sich für beide Studien zwischen 2018 und 2023. Der pU gibt an, dass in diesen Studien der Anteil der Patientinnen und Patienten im Standard-of-Care-Arm, bei welchen schlussendlich die auto-SZT durchgeführt wurde, 35 % bzw. 47 % beträgt. Daraus berechnet er den Mittelwert (41 %) und überträgt diesen auf das Ergebnis aus Schritt 4b. Somit nimmt er an, dass 132 bis 353 Patientinnen und Patienten eine auto-SZT erhalten haben.

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen die auto-SZT trotz Eignung nicht erfolgte, aus der Differenz der Anzahl der für eine auto-SZT geeigneten Patienten und Patientinnen (Schritt 4b) und der Anzahl der Patienten und Patientinnen mit tatsächlich erfolgter auto-SZT (Schritt 5b1). Demnach gibt er eine Anzahl von 191 bis 509 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt an.

Schritt 6b: Für eine auto-SZT geeignete Patientinnen und Patienten: auto-SZT erfolgt und Rezidiventwicklung

Um die Anzahl zu ermitteln, wie viele Patientinnen und Patienten nach erfolgter auto-SZT ein Rezidiv erlitten haben, verweist der pU auf die CORAL-Studie [16]. In der Studie wurden zwischen 2003 und 2008 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem DLBCL mit einer auto-SZT behandelt. Der pU gibt an, dass 489 eine auto-SZT erhalten und von diesen 142 ein Rezidiv entwickeln. Laut Publikation wurde nur bei 255 der 481 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine auto-SZT durchgeführt. Für 75 Fälle davon wird im Verlauf ein Rezidiv berichtet (entspricht 29,4 %). Der pU entnimmt seinen verwendeten Zahlen nach ebenfalls einen Anteil von 29 % der Rezidivierten und wendet ihn auf das Ergebnis aus Schritt 5b1 an. Demnach gibt er an, dass 38 bis 102 Patientinnen und Patienten mit einer auto-SZT zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv entwickeln.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen, summiert der pU die Anzahlen aus den Schritten 5a1, 6a, 5b2, 6b. Dabei bildet er aufgrund der Aufteilung in Schritt 4 die Summe aus den Untergrenzen aus Schritt 5a1 und 6a sowie den Obergrenzen aus Schritt 5b2 und 6b die Untergrenze der sich ergebenden Spanne und die Summe aus den Obergrenzen aus Schritt 5a1 und 6a sowie den Untergrenzen aus Schritt 5b2 und 6b die Obergrenze dieser. So resultiert eine Spanne von 767 bis 895 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 8: Anzahl Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgehend von einem GKV-Anteil in Höhe von 88,6 % [7,17] berechnet der pU eine Spanne von 680 bis 793 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

3.1.2.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wegen der in Schritt 1 zu niedrig angesetzten Inzidenz des DLBCL von einer Unterschätzung auszugehen. Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe für die Bewertung sowie weitere kritische Aspekte erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren im gleichen bzw. ähnlichen Anwendungsgebiet.

Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL pro Jahr

Der pU nutzt für die Berechnung der Ober- und Untergrenzen der Anzahl der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten Angaben des RKI-Berichts und des RARECARE-Projekts. Die entnommenen Inzidenzraten stammen aus den Jahren 2011 bis 2013 [8] bzw. 2000 bis 2007 [5], sodass eine Übertragbarkeit auf den heutigen Versorgungskontext nur eingeschränkt gewährleistet ist. Der pU nimmt keine Hochrechnung auf das aktuelle Jahr 2023

vor. In früheren Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus den Jahren 2022 bzw. 2023 wurde vom Hersteller dieses Wirkstoffs auf Grundlage einer Anfrage an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut eine Anzahl von 6697 Neuerkrankungen mit DLBCL (ICD-10 C83.3) im Jahr 2017 ausgewiesen [18,19]. Auch in einem weiteren Verfahren wird auf Basis einer Anfrage beim ZfKD eine höhere Inzidenz ausgewiesen (6279 Neuerkrankungen im Jahr 2018) [20].

Der pU nimmt an, dass sich der RKI-Bericht und das RARECARE-Projekt auf den Code C83.3 (DLBCL) der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), beziehen. Allerdings geht aus den Quellen nicht deutlich hervor, ob sich deren Angabe zum Diffusen B-Zell-Lymphom tatsächlich ausschließlich auf das DLBCL beschränken [5,8].

Zu Schritt 3 und 5: Patientinnen und Patienten in Erst- bzw. in Zweitlinientherapie

Der pU geht für die Erstlinien- sowie für die Zweitlinientherapie davon aus, dass 100 % der Patientinnen und Patienten eine Behandlung erhalten. Im Dossier zu Polatuzumab Vedotin aus dem Jahr 2022 zu Erwachsenen mit bisher unbehandeltem DLBCL, wurde eine Therapierate von 90 % als Untergrenze angesetzt [21]. Diese Angabe entstammt jedoch den Ergebnissen einer Befragung von Ärztinnen und Ärzten aus verschiedenen westeuropäischen Ländern in den Jahren 2018 und 2019, welche von Kantar Health (CancerMPact Treatment Architecture) durchgeführt wurde [22].

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv / Refraktärität nach Erstlinientherapie

Für die Ermittlung der Anzahl an rezidierten oder refraktären Patientinnen und Patienten nach Erstlinientherapie nutzt der pU Angaben der ESMO Leitlinie [10]. Der vom pU angesetzte Anteil von 30 % für Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder deren Erkrankung gegenüber dieser Therapie refraktär ist, liegt in der Größenordnung der Angaben aus früheren Verfahren [23-25]. Der pU impliziert, dass sich der Anteilswert dabei auf Rezidive und Refraktärität nach der Erstlinientherapie bezieht. Allerdings lässt sich der Quelle nicht entnehmen, dass dies zutrifft. Zudem bezieht sich der Wert zufolge der Leitlinie ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv, nicht aber auf Patientinnen und Patienten mit einer refraktären Erkrankung. Aus diesem Grund ergibt sich eine Unsicherheit.

Zu den Schritten 4a und 4b: Für eine auto-SZT nicht geeignete Patientinnen und Patienten bzw. für eine auto-SZT geeignete Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die Eignung für eine auto-SZT nicht allein altersabhängig sei, sondern von vielen unterschiedlichen Faktoren beeinflusst werde. Allerdings gibt er trotzdem eine näherungsweise Berechnung ausschließlich über eine Altersspanne an. Dieses Vorgehen ist mit Unsicherheit behaftet. Darüber hinaus ist die Herleitung der Altersspanne der

Patientinnen und Patienten, die für eine auto-SZT geeignet bzw. nicht geeignet sind, zum Teil mit Unsicherheit behaftet. Der pU nutzt die TRANSFORM-Studie, in welcher Patientinnen und Patientinnen entweder mit Lisocabtagen maraleucel oder Standard of care als Zweitlinientherapie behandelt worden sind [13]. In die Studie wurden jedoch nicht nur Patientinnen und Patienten mit DLBCL eingeschlossen (ca. 64 % mit DLBCL).

In anderen Verfahren, wie zu Lisocabtagen maraleucel [18,26] oder Glofitamab [20,27], wird von einem Anteilswert der Eignung für eine auto-SZT von 50 % der Patientinnen und Patienten ausgegangen. Aus den genannten Quelle geht zwar nicht hervor, auf welche konkreten Daten dieser Anteilswert jeweils beruht, er scheint jedoch in der Literatur geläufig zu sein [26,28]. Dieser befindet sich innerhalb der errechneten Spanne des pU.

Zudem berücksichtigt er lediglich den Fall einer auto-SZT in der Zweitlinientherapie. Er begründet dies damit, dass die auto-SZT bisher als Standardtherapie galt und häufiger als die allogene Stammzelltherapie durchgeführt wird. Daraus resultiert Unsicherheit.

Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß aktueller nationaler Leitlinien eine Therapie mit CAR-T-Zellen in der Zweitlinienbehandlung als Standardtherapie angesehen werden kann [29,30]. Aus diesem Grund bleibt offen inwieweit der vom pU angenommene Behandlungspfad der gegenwärtigen Versorgungssituation entspricht.

Es ist darauf hinzuweisen, dass eine alternative Berechnung beginnend mit den geeigneten Patientinnen und Patienten mit den Anteilswerten aus Schritt 4b und der anschließenden Differenzbildung für Schritt 4a ebenfalls auf Basis der vom pU mitgelieferten Literatur möglich wäre. Es würde sich dadurch eine breitere Spanne an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ergeben.

Zu den Schritten 5a1, 5a2 und 6a: Für eine auto-SZT nicht geeignete Patientinnen und Patienten: Refraktärität bzw. Rezidiv auf systemische Zweitlinientherapie

Der pU gibt an, dass Patientinnen und Patienten, die nicht für eine auto-SZT geeignet sind, eine Chemotherapie als Zweitlinie erhalten. In der L-MIND-Studie [14], welche er für die Berechnung der Anteilswerte für diese Schritte hinzuzieht, wurde allerdings eine Immuntherapie bestehend aus Tafasitamab und Lenalidomid verabreicht. Dies ist gemäß der Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) eine geeignete Zweitlinienoption für Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosischemotherapie nicht geeignet ist [30]. Darüber hinaus stellt diese Kombination nicht die einzige Zweitlinientherapieoption dar. Beispielsweise werden auch Immun(chemo)therapien wie Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin oder Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

empfohlen [30]. So ist unklar, inwieweit sich die Ansprechrate der L-MIND-Studie sich auf anderen Therapieoptionen abstrahieren lässt.

Zudem beziehen sich die Anteilswerte der L-MIND-Studie nicht nur auf eine Population nach Erstlinienversagen. In die Studienpopulation wurden rezidierte oder refraktäre Erwachsene mit DLBCL mit mindestens 1 und maximal 3 systemischen Therapien (mit mindestens 1 Anti-Cluster-of-Differentiation-20-Therapie) eingeschlossen. Auch hier besteht eine Unsicherheit, inwiefern diese Anteile auf Patientinnen und Patienten nach ausschließlich einer Erstlinientherapie übertragbar sind.

Darüber hinaus beschreibt der pU korrekt, dass für Schritt 6a zur Berechnung des Rezidivanteils von 27 % den Angaben der Studie nicht zu entnehmen ist, wie viele Personen unter dem Kriterium der Krankheitsprogression tatsächlich ein Rezidiv entwickelten und wie viele verstarben. Dies stellt ebenfalls eine Unsicherheit dar und kann potenziell zu einer Überschätzung des Anteils führen.

Zu den Schritten 5b1, 5b2 und 6b: Für eine auto-SZT geeignete Patientinnen und Patienten: Refraktärität bzw. Rezidiv auf auto-SZT

Zu Schritt 5b1 und 5b2

Wie vorangehend bereits zu Schritt 4a und 4b beschrieben, führt die Verwendung der TRANSFORM-Studie [13] zu Unsicherheit, da nicht nur Patientinnen und Patienten mit DLBCL in die Gesamtpopulation der Studie eingeschlossen worden sind (ca. 64 % mit DLBCL). Gleiches trifft auf die ZUMA-7 Studie zu, in welcher nur ca. 70 % eine DLBCL-Diagnose aufweisen [15]. Es ist unklar, ob der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen die auto-SZT durchgeführt bzw. nicht durchgeführt wurde, bei allen einbezogenen Erkrankungen gleich hoch ist. Zudem entnimmt der pU der TRANSFORM-Studie [13] (47 %) als auch der ZUMA-7-Studie (35 %) [15] Anteilswerte für Patientinnen und Patienten, bei denen eine auto-SZT tatsächlich durchgeführt worden ist und bildet daraus einen Mittelwert. Eine Spanne wäre grundsätzlich besser geeignet um vorliegende Unsicherheiten zu berücksichtigen.

Zu Schritt 6b

Der Anteilswert von 29 %, welchen der pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach einer auto-SZT veranschlagt, entstammt Ergebnissen der CORAL-Studie [16]. Dabei kann es zu einer potenziellen Unterschätzung durch eine eingeschränkte Beobachtungsdauer in der Studie (Median: 32,8 Monate) kommen, da nicht auszuschließen ist, dass bei längerer Beobachtung zu erkennen ist, dass mehr Patientinnen und Patienten ein Rezidiv entwickeln. In anderen Dossiers [20,31,32] wurden bereits Daten vorgelegt, denen zufolge sich der Anteilswert für diese Patientinnen und Patienten bei ungefähr 50 % für die Obergrenze befindet [33,34]. Vor diesem Hintergrund könnte der Anteilswert auch höher

liegen als die Angabe des pU, sodass die Angabe einer Spanne der Unsicherheit in diesem Schritt besser Rechnung tragen würde.

Einordnung unter Berücksichtigung der Angaben aus früheren Verfahren

Das Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2022 [18,26] ist das letztmalige abgeschlossene Verfahren in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet. Das Anwendungsgebiet des Wirkstoffs unterscheidet sich in der zusätzlichen Berücksichtigung des PMBCL sowie des folliculären Lymphoms Grad 3B als weitere Krankheitsentitäten neben dem DLBCL, die jedoch einen geringfügigen Anteil an den berechneten Patientenzahlen ausgemacht haben (ca. 4 % bezogen auf die Neuerkrankungen). Die Anzahl der 1415 bis 1981 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, welche durch den Hersteller im Dossier berechnet worden sind [18], wurde aufgrund mehrerer Limitationen mit Unsicherheit behaftet bewertet [26]. Im zugehörigen Beschluss bzw. den Tragenden Gründen wurde eine Anzahl von ca. 1420 bis 1980 Patientinnen und Patienten beschlossen [35,36]. Die Schätzungen des Herstellers beruhten auf einer Datenabfrage beim ZfKD zu Fallzahlen der Inzidenz für u. a. dem DLBCL für den Diagnosezeitraum 2012 bis 2017. Zudem schätzte der Hersteller auf dieser Basis eine mittlere Steigerungsrate für das Jahr 2021 [18]. In der zugehörigen Nutzenbewertung wurde zwecks Abgleiches mit früheren Verfahren basierend auf den Angaben des Herstellers eine auf DLBCL bezogene Patientenzahl in Höhe von 1359 bis 1903 Patientinnen und Patienten angegeben [26]. Diese liegt oberhalb der vom pU im vorliegenden Dossier vorgelegten Anzahl in der GKV-Zielpopulation (680 bis 793 Patientinnen und Patienten). Trotz der mit Bezug auf diese Anzahl ebenfalls vorliegenden Unsicherheiten kann die genannte Spanne von 1359 bis 1903 Patientinnen und Patienten aufgrund der aktuelleren Inzidenzen insgesamt eine bessere Annäherung für die GKV-Zielpopulation darstellen, als die vom pU in diesem Dossier vorgelegte Anzahl.

In parallel laufenden Verfahren in gleich bzw. ähnlich lautenden Anwendungsgebieten wie Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und PMBCL) [31,32] und Glofitamab (DLBCL) [20,27] aus dem Jahr 2023 werden von den Herstellern ähnliche Anzahlen an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation geschätzt: Für Axicabtagen-Ciloleucel berechnet der Hersteller eine Spanne von 432 bis 1599 Patientinnen und Patienten [31]. Für Glofitamab wurde eine Spanne von 1353 bis 1789 Patientinnen und Patienten berechnet. Für die Bewertung beider Verfahren sowie deren Einordnung wurde ebenfalls auf das Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel verwiesen [26].

3.1.2.3 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt für die Inzidenz des DLBCL an, dass sich die Entwicklung der Neuerkrankten aufgrund von mangelnden Daten nicht konkret einschätzen lässt. Anhand des Inzidenzverlaufs der übergeordneten Indikation nicht folliculäres Lymphom/diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (ICD-10-Code C83) des ZfKD aus dem Zeitraum 2014 bis 2019 [37] berechnet er eine mittlere

jährliche Steigerungsrate von 1,64 %. Angewendet auf die von ihm in der Ausgangsbasis ermittelte Inzidenzspanne von 3819 bis 5060 berechnet er für das Jahr 2028 eine Anzahl von 4143 bis 5489 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL.

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
Tisagenlecleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	680–793	Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die angegebene Patientenzahl ist insgesamt trotz der beschriebenen Unsicherheiten aufgrund der zu niedrig angesetzten Inzidenz des DLBCL unterschätzt.
a. Angabe des pU DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU veranschlagt – übereinstimmend mit den Beschlüssen des G-BA in den vorherigen Verfahren [1,2] – eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs. Der Fachinformation [4] sind keine Angaben zu einer maximalen Anzahl an Behandlungen pro Jahr zu entnehmen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für eine einmalige Gabe entsprechen der Fachinformation [4]. Demnach wird Tisagenlecleucel in der Indikation DLBCL gewichtsunabhängig verabreicht. Den Patientinnen und Patienten werden 0,6 bis 6,0 x 10⁸ CAR-T-Zellen infundiert.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zum Klinikeinkaufspreis von Tisagenlecleucel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023 wieder.

Nach Angaben des pU wird dieser Wirkstoff nicht über den Großhandel vertrieben und ist nicht umsatzsteuerpflichtig. Er unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Diese Angaben des pU sind nachvollziehbar.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [42] 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 2023 ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Tisagenlecleucel vereinbart werden kann.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind weitgehend nachvollziehbar. Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation für Tisagenlecleucel [4] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit der Kombination aus Cyclophosphamid (250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag) und Fludarabin (25 mg/m² Körperoberfläche pro Tag) an jeweils 3 Tagen anfallen. Zudem gibt der pU an, dass nach Fachinformation [4] die Gabe von Bendamustin (90 mg/m² Körperoberfläche) für Patientinnen und Patienten, bei denen es früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder die auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der LDC durchgeführt wurde, nicht ansprechen, eine Alternative darstellt [4].

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cyclophosphamid, Fludarabin und Bendamustin entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023. Für Bendamustin steht ein wirtschaftlicheres und zweckmäßigeres Präparat zur Verfügung.

Darüber hinaus berücksichtigt der pU Kosten gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 2. Quartal 2023) für das gemäß Fachinformation [4] notwendige Screening auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus und das humane Immundefizienzvirus, welche vor Verabreichung des Wirkstoffs Tisagenlecleucel angezeigt sind.

Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin bzw. für Bendamustin Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Herstellung. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [43,44]. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung der Infusionen der Chemotherapie gemäß EBM bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gelten für den ambulanten Bereich. Für den stationären Bereich können abweichende Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung jeweils über Erlöse aus diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) abgerechnet werden. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausesindividuellen NUB-Entgelt kann für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt 3.2.3) jeweils ein krankenhausesindividuelles 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 Tisagenlecleucel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 266 014,17 € bzw 266 438,75 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten (Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) entsprechend der Lauer-Taxe sind für Tisagenlecleucel plausibel. Es können jedoch davon abweichende krankenhausindividuelle NUB-Entgelte vereinbart werden.

Es könnten außerdem bei einer ambulanten Durchführung der LDC weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden (z. B. für die Infusionstherapie gemäß EBM). Die Kosten gemäß Hilfstaxe, die aus der LDC resultieren, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Die Kosten im Rahmen der stationären Gabe können abweichen.

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
Tisagenlecleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	265 000	414,17 ^b bzw. 1238,75 ^c	600 ^b bzw. 200 ^c	266 014,17 ^b bzw. 266 438,75 ^c	<p>Die Arzneimittelkosten (Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden.</p> <p>Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, ausgehend von einer ambulanten Durchführung der LDC, unterschätzt. Es fallen abweichende Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel an.</p> <p>Die Kosten gemäß Hilfstaxe können unter der Annahme einer ambulanten Durchführung der LDC je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.</p>
<p>a. Angabe des pU b. Kosten unter Berücksichtigung einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion aus Cyclophosphamid und Fludarabin c. Kosten unter Berücksichtigung einer alternativen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mit Bendamustin bei Patientinnen und Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid</p> <p>DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

3.2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Tisagenlecleucel. Er gibt an, dass der konkrete Versorgungsanteil aufgrund von verschiedenen Faktoren und Einflussgrößen nur schwer geschätzt werden kann.

4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell- Lymphom) [online]. 2019 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_BAnz.pdf.
2. 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: 29.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Novartis Europharm. Fachinformation Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand: April 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Rarecarenet. Inzidenz der geschätzten neuen Fälle, EU28 im Jahr 2013 - Diffuses B Lymphom. Stand: 24.11.2020 [online]. 2020. URL: <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/analysis.php>.
6. RARECARENet. RARECARENet Study - Data Source and Methods [online]. 2023 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/index.php>.
7. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stichtag: 31.12.2011 bis 31.12.2021 [online]. 2023. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&bypass=true&levelindex=0&levelid=1688640207654#abreadcrumb>.
8. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. 2016. URL: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3264>.
9. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Bezugsjahr: 2021 [online]. 2022. URL: https://www.destatis.de/SiteGlobals/Forms/Suche/Expertensuche_Formular.html?resourceId=2402&input =2408&pageLocale=de&templateQueryString=Tiefgegliederte+Diagnosedaten&submit.x=0&submit.y=0.

10. Tilly H, Da Gomes Silva M, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v116-125. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv304>.
11. Bal S, Costa LJ, Sauter C et al. Outcomes of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Diffuse Large B Cell Lymphoma Refractory to Firstline Chemoimmunotherapy. *Transplantation and cellular therapy* 2021; 27(1): 55.e1-55.e7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.09.004>.
12. Shadman M, Pasquini M, Ahn KW et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood* 2022; 139(9): 1330-1339. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2021013289>.
13. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023; 141(14): 1675-1684. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2022018730>.
14. Salles G, Duell J, González Barca E et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(7): 978-988. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4).
15. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022; 386(7): 640-654. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116133>.
16. 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>.
17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Dezember 2022, Stand: 3. Januar 2023 [online]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
18. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/#dossier>.
19. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/>.

20. Roche Pharma. Glofitamab (Columvi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 08.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/978/#dossier>.
21. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/839/#dossier>.
22. Kanas G, Ge W, Quek RGW et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(1): 54-63.
<https://dx.doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/G20-01_Polatuzumab-Vedotin_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
24. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/518/#dossier>.
25. Gilead Sciences. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/833/#dossier>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glofitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g23-17_glofitamab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 842-858.
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.

29. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2022 [online]. 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

30. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.

31. Gilead Sciences. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/968/#dossier>.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und PMBCL, ab Drittlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-65_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

33. 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>.

34. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant 2016; 51(3): 365-371. <https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.286>.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach = 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_BAnz.pdf.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach = 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_TrG.pdf.
37. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83). Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner. Bezugsjahr: 2019 [online]. 2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-ZellLymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 17.12.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/G18-10_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
39. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 16.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/385/#dossier>.
40. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 10.07.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/#dossier>.
41. 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: 06.07.2020]. URL: http://www.iqwig.de/download/G20-05_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
42. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 08.03.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf.
43. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.