

IQWiG-Berichte – Nr. 715

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

Dossierbewertung

Auftrag: G18-18
Version: 1.0
Stand: 29.01.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.11.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-18

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:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Vjollcë Olluri
- Stefan Kobza
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Axicabtagen Ciloleucel, Lymphom – großzelliges – diffuses – B-Zell-, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	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 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	7
3.2.2 Verbrauch	7
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	7
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	8
3.2.6 Versorgungsanteile	8
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	diagnosebezogene Fallgruppe
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-Ben	Rituximab, Bendamustin
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Axicabtagen-Ciloleucel ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien. Axicabtagen-Ciloleucel 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.

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

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

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

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

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

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

2 Nutzenbewertung

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des DLBCL stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation besteht entsprechend Abschnitt 4.1 (Anwendungsgebiet) der Fachinformation im vorliegenden Anwendungsgebiet aus erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien [2]. Der pU nennt zur Charakterisierung der Zielpopulation zusätzlich erwachsene Patientinnen und Patienten mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien. In der vorliegenden Dossierbewertung ist die Zielpopulation hingegen auf an DLBCL erkrankte Patientinnen und Patienten beschränkt.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit neuer Erkrankung an DLBCL oder PMBCL in Deutschland im Jahr 2017

Zunächst schätzt der pU für das Jahr 2017 die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit neuer Erkrankung an DLBCL oder PMBCL in Deutschland. Hierzu gibt er mit Verweis auf den vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [3] für DLBCL eine Inzidenz (laut pU gemittelt über die Jahre 2013 bis 2015) von 6,2 pro 100 000 Einwohner an. Mit Verweis auf eine Publikation von Liu et al. aus dem Jahr 2016 [4], in der Ergebnisse einer Analyse der US-amerikanischen SEER-Datenbank (SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results) aus dem Zeitraum 2001 bis 2012 präsentiert werden, gibt der pU für PMBCL eine Inzidenz von 0,04 pro 100 000 Einwohner in den USA an. Diese Inzidenzen multipliziert der pU jeweils mit der für den 31.12.2017 geschätzten Anzahl von 81 757 000 in Deutschland lebenden Personen [5]. Der pU erhält auf dieser Grundlage eine geschätzte Zahl von 5069 DLBCL- und 33 PMBCL-Neuerkrankungen und somit in Summe 5102 DLBCL- oder PMBCL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2017.

Schritt 2) Konventionell behandelte Patientinnen und Patienten mit neuer Erkrankung an DLBCL oder PMBCL in Deutschland im Jahr 2017

Der pU gibt an, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom mit konventionellen Methoden und Therapien behandelt wird. Der pU veranschlagt einen Anteil von 95 % mit konventioneller Behandlung. Er wendet diesen Anteil

auf das Ergebnis aus Schritt 1 an und schätzt somit eine Zahl von 4847 konventionell behandelte Patientinnen und Patienten mit DLBCL- oder PMBCL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2017.

Schritt 3) Konventionell behandelte Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder PMBCL und Versagen der Erstlinientherapie in Deutschland im Jahr 2017

Der pU gibt mit Verweis auf ein Review von Li et al. aus dem Jahr 2018 [6] an, dass etwa 60 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Zuge ihrer Erstlinientherapie geheilt werden. Da laut pU keine verlässlichen Daten über den Verlauf von PMBCL vorliegen, geht er von einem ähnlichen Verlauf wie bei DLBCL und somit von einer durchschnittlichen Heilungsrate von 65 % aus. Folglich geht der pU bei einem Anteil von 35 % von einem Versagen der Erstlinientherapie aus. Der pU wendet diesen Anteil auf das Ergebnis aus Schritt 2 an und schätzt somit eine Zahl von 1697 konventionell behandelten Patientinnen und Patienten mit einer DLBCL- oder PMBCL-Erkrankung und Versagen der Erstlinientherapie in Deutschland im Jahr 2017.

Schritt 4) Konventionell behandelte Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder PMBCL und Versagen der Zweitlinientherapie in Deutschland im Jahr 2017

Der pU geht davon aus, dass bei etwa 64 % der Patientinnen und Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie auch die Zweitlinientherapie versagt [7]. Der pU wendet diesen Anteil auf das Ergebnis aus Schritt 3 an. Zusätzlich wendet der pU eine Unsicherheitsspanne von $\pm 10\%$ an. Der pU schätzt somit eine Anzahl von 979 bis 1196 konventionell behandelten Patientinnen und Patienten mit einer DLBCL- oder PMBCL-Erkrankung und Versagen der Zweitlinientherapie in Deutschland im Jahr 2017.

Schritt 5) Konventionell behandelte Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder PMBCL und Versagen der Zweitlinientherapie in Deutschland im Jahr 2017 in der GKV

Der pU gibt 72 691 052 gesetzlich krankenversicherte Personen für das Ende des Jahres 2017 an. Daraus ermittelt der pU bei einer Anzahl von 81 757 000 in Deutschland lebenden Personen einen GKV-Anteil von 88,9 %. Der pU wendet diesen Anteil auf das Ergebnis aus Schritt 4 an und schätzt somit eine Anzahl von 871 bis 1064 konventionell behandelten Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer DLBCL- oder PMBCL-Erkrankung und Versagen der Zweitlinientherapie in Deutschland im Jahr 2017.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation umfasst sowohl die DLBCL als auch die PMBCL. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die DLBCL. Das Vorgehen des pU ist methodisch und rechnerisch weitgehend nicht nachvollziehbar. Die vom pU für die GKV-Zielpopulation angegebene Spanne ist für DLBCL mit Unsicherheit behaftet. Die Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1)

Die vom pU für das Jahr 2017 geschätzte Anzahl von 5069 DLBCL-Neuerkrankungen in Deutschland ist überschätzt. Dies liegt darin begründet, dass sie nahe an der über die Jahre 2011 bis 2013 gemittelten Anzahl von 5060 neu an diffusen B-Zell-Lymphomen erkrankten Patientinnen und Patienten ab 15 Jahren liegt [3]. Darin sind folglich auch Patientinnen und Patienten ohne DLBCL eingeschlossen, die nicht zur Zielpopulation gehören. Über deren Anteil liegen keine Angaben vor.

Zu Schritt 2)

Der pU begründet nicht, worauf der von ihm veranschlagte Anteil von 95 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL mit konventioneller Behandlung basiert. Die Herleitung dieses Anteils stellt der pU ebenfalls nicht dar. Der Quelle [7] sind keine weiteren Informationen hierzu zu entnehmen. Daher ist dieser Anteil auf Basis der Ausführungen des pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) nicht abschließend bewertbar.

Zu Schritt 3)

Die vom pU veranschlagte Heilungsrate von 65 % ist mit Unsicherheit behaftet. Erstens adressiert der pU die Unsicherheit nicht durch Bildung einer Spanne, obwohl bereits in der Quelle [6] eine Spanne von 60 % bis 70 % genannt ist. Zweitens ist zu beachten, dass sich die in der Quelle genannte Spanne ausschließlich auf Patientinnen und Patienten bezieht, die als Erstlinientherapie Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) erhalten haben. Für sehr alte Patientinnen und Patienten kann alternativ Rituximab, Bendamustin (R-Ben) als Erstlinientherapie infrage kommen [8]. Es ist nicht auszuschließen, dass sich die Heilungsrate in Abhängigkeit von der eingesetzten Kombination (R-CHOP oder R-Ben) unterscheidet.

Aus der mittleren Heilungsrate von 65 % leitet der pU einen Anteil von 35 % mit Versagen der Erstlinientherapie ab. Bei der sich daraus ergebenden Anzahl an Patientinnen und Patienten, die die Basis für Schritt 4 darstellt, berücksichtigt der pU jedoch keine Sterbefälle.

Zu Schritt 4)

Der vom pU veranschlagte Anteil von 64 % der Patientinnen und Patienten mit Versagen der Zweitlinientherapie nach Versagen der Erstlinientherapie ist auf Basis der Ausführungen des pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.2.4) nicht abschließend bewertbar. Eine Begründung bzw. Herleitung fehlt.

Der pU wendet eine Unsicherheitspanne von $\pm 10\%$ an. Laut pU würden dadurch alle nach Schätzung der Inzidenz auftretenden Unsicherheiten bei der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt. Der pU liefert für diese Behauptung keine Begründung und stellt die Herleitung der Unsicherheitspanne nicht dar.

Zu Schritt 5)

Die vom pU angegebene Anzahl an Personen in der GKV ist der von ihm zitierten Quelle [9] nicht zu entnehmen. Der vom pU ermittelte GKV-Anteil von 88,9 % ist jedoch in der Größenordnung plausibel.

Gesamtbewertung

Aufgrund von den oben beschriebenen mehrschrittigen Schätzverfahren mit unklarer Datenlage und möglicherweise gegenläufigen Effekten ist die vom pU angegebene Spanne in der GKV-Zielpopulation für DLBCL mit Unsicherheit versehen. Der pU berücksichtigt Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität nach 3. oder späterer Therapielinie nicht. Zudem sind die vom pU angenommenen Anteile zum Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht für die Jahre 2018 bis 2022 von einer nicht quantifizierbaren Steigerung der Inzidenz aus. Dabei beträgt die vom pU angegebene Spanne der Inzidenz für DLBCL je nach Datengrundlage 6,13 bis 6,60 pro 100 000 Einwohner.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht von 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr aus. Der Fachinformation [2] sind keine Angaben zu einer maximalen Anzahl an Behandlungen pro Jahr zu entnehmen. Unter der Annahme, dass Patientinnen und Patienten nicht häufiger als 1-mal pro Jahr mit Tisagenlecleucel behandelt werden, ist die Angabe des pU plausibel.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Angaben der Fachinformation [2]. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht unter 100 kg werden 2×10^6 chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-positive lebensfähige T-Zellen je kg Körpergewicht infundiert. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und darüber werden maximal 2×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen infundiert.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels**Stationärer Bereich**

Axicabtagen-Ciloleucel ist bisher nicht in der Lauer-Taxe gelistet. Laut pU erhalten Krankenhäuser Axicabtagen-Ciloleucel im Direktbezug vom pU. Er gibt hierzu an, dass der Verkaufspreis exklusive Mehrwertsteuer 327 000 € für eine patientenindividuelle Infusion beträgt. Für diesen Betrag gibt der pU keine Quelle an. Der Verkaufspreis inklusive Mehrwertsteuer beträgt

laut pU 389 130,00 € Der pU gibt jedoch an, dass die Prüfung auf eine Befreiung von der Mehrwertsteuer derzeit noch anhängig ist. Weitere Aufschläge oder Rabatte gibt der pU nicht an.

Ambulanter Bereich

Der pU liefert keine Angaben zu Kosten von Axicabtagen-Ciloleucel im ambulanten Bereich. Der pU begründet dies damit, dass die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel stationär erfolge. Der Fachinformation [2] ist jedoch keine Beschränkung auf die stationäre Versorgung zu entnehmen. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel auch ambulant erfolgt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU liefert Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ausschließlich für den stationären Bereich (zur Argumentation siehe Abschnitt 3.2.3). Hierfür gibt er an, dass Kosten für eine Zellapherese, eine Induktionstherapie und für die Administration von Axicabtagen-Ciloleucel insgesamt in Höhe von 7408,19 € bis 9262,75 € anfallen. Die vom pU genannten Leistungen entsprechen den Angaben in der Fachinformation [2]. Jedoch beinhalten die vom pU veranschlagten Kosten die vollständigen Erlöse der diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) R65B oder R61G für die Zellapherese sowie R61E für die Induktionstherapie. Erstens ist unklar, ob die Abrechnung der Zellapherese im vorliegenden Anwendungsgebiet über die aufgeführten DRGs oder über eine andere DRG erfolgt. Zweitens sollen die vollständigen Erlöse nicht nur eine einzelne Prozedur (in diesem Fall die Zellapherese bzw. die Induktionstherapie) abdecken, sondern alle Prozeduren, die für die jeweilige DRG kodiert werden (also auch Prozeduren, die sich nicht auf die Zellapherese bzw. Induktionstherapie beziehen). Insgesamt ist daher nicht bewertbar, inwieweit die vom pU angegebenen Kosten für die Zellapherese sowie die Induktionstherapie von den tatsächlichen Kosten abweichen. Dadurch ist die Summe der Kosten aller vom pU angegebenen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht bewertbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in Höhe von 396 538,19 € bis 398 392,75 € inklusive Mehrwertsteuer beinhalten die vom pU für den stationären Bereich angegebenen Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind bei einem Verkaufspreis in Höhe von 389 130,00 € unter Annahme von 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 7408,19 € bis 9262,75 € pro Patientin bzw. Patient sind dagegen nicht bewertbar (siehe Abschnitt 3.2.4).

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass er von einem ausschließlich im Verlauf eines stationären Aufenthalts zu erbringende Leistung ausgeht. Ferner führt der pU an, die quantitative Bedeutung möglicher Therapieabbrüche nicht eigens berücksichtigen zu müssen, da die Gabe nur 1-malig erfolge.

Der pU stellt Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [2] dar. Da laut pU Angaben zu relativen Anteilen von Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen nicht verfügbar sind, schränkt er die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen ein.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für DLBCL aufgrund von den oben beschriebenen mehrschrittigen Schätzverfahren mit unklarer Datenlage und möglicherweise gegenläufigen Effekten mit Unsicherheit versehen. Der pU berücksichtigt Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität nach 3. oder späterer Therapielinie nicht. Zudem sind die vom pU angenommenen Anteile zum Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind beim von ihm genannten Verkaufspreis unter Annahme von 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind dagegen nicht bewertbar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Axicabtagen-Ciloleucel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

- Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	871–1064	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für DLBCL aufgrund von gegenläufigen Effekten mit Unsicherheit versehen. Der pU berücksichtigt Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität nach 3. oder späterer Therapielinie nicht. Zudem sind die vom pU angenommenen Anteile zum Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Unsicherheit behaftet.
<p>a: Angabe des pU. Der pU gibt die Anzahl ausschließlich summiert über beide Anwendungsgebiete (DLBCL und PMBCL) an.</p> <p>DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucl	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	396 538,19–398 392,75	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind beim von ihm genannten Verkaufspreis unter Annahme von 1 Behandlung pro Patientin bzw. Patient pro Jahr plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind dagegen nicht bewertbar.
<p>a: Angabe des pU. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Kite Pharma, Gilead. YESCARTA: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile.
4. Liu PP, Wang KF, Xia Y, Bi XW, Sun P, Wang Y et al. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(27): e4054.
5. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung [online]. [Zugriff: 28.08.2018]. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=288AFB4BBE661F0E85FA977CFE0CC3A6.tomcat_GO_2_2?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1502284091669&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf.
6. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila)* 2018; 50(1): 74-87.
7. Kite, a Gilead Company. Germany patient flow and sources. 2017.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 11.2018 [Zugriff: 17.01.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/pdf/index.pdf>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2017. 2017.