

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tisagenlecleucel (Kymriah®)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 3A**

*Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute  
lymphatische B-Zell-Leukämie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 13.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>7</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 8        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 9        |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 10       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....  | 10       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....   | 11       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....   | 12       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 12       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....   | 19       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....  | 23       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....  | 28       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....   | 30       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....  | 30       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....   | 32       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....   | 38       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....  | 38       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 41       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....   | 42       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 43       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....   | 60       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....  | 61       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....  | 62       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....   | 63       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 65       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....   | 65       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....  | 76       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....  | 76       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....  | 77       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 92       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....  | 97       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....   | 98       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V..... | 99       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....   | 101      |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Immunologische Subklassifikation der ALL (12) .....   | 15           |
| Tabelle 3-2: Wichtige prognostische Faktoren .....   | 16           |
| Tabelle 3-3: Inzidenz der ALL (absolute Fallzahlen) nach Alter und Geschlecht gemäß ZfKD in Deutschland (Bezugsjahr 2016).....   | 24           |
| Tabelle 3-4: Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen in Deutschland .....  | 24           |
| Tabelle 3-5: Entwicklung der Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen in Deutschland.....   | 27           |
| Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....  | 28           |
| Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation (66).....   | 29           |
| Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....    | 30           |
| Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 39           |
| Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 40           |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 41           |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 42           |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... | 44           |
| Tabelle 3-14: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin und Etoposid.....   | 47           |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 50           |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 53           |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....        | 58           |
| Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....                                    | 60           |
| Tabelle 3-19: Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom .....  | 71           |
| Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte.....  | 77           |
| Tabelle 3-21: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....  | 78           |
| Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung .....  | 80           |
| Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....                 | 99           |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ABL              | Abelson Murine Leukemia   |
| ALL              | akute lymphatische B-Zell-Leukämie  |
| alloSZT          | allogene Stammzelltransplantation   |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase   |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase   |
| autoSZT          | autologe Stammzelltransplantation   |
| B-ALL            | ALL-Fälle der B-Zelllinie   |
| BCR              | Breakpoint Cluster Region   |
| BFM (-Gruppe)    | Berlin-Frankfurt-Münster (-Gruppe)  |
| CAR-T            | Chimäre-Antigenrezeptor-T-Zellen  |
| CC               | Complications or Comorbidities [ <i>Komplikationen oder Komorbiditäten</i> ]  |
| CD               | Cluster of Differentiation [ <i>Unterscheidungsgruppen</i> ]  |
| CIBMTR           | Center for International Blood and Marrow Transplant Research   |
| CLS              | Capillary Leak Syndrome [ <i>Kapillarlecksyndrom</i> ]  |
| CR               | Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]   |
| CRi              | Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [ <i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i> ] |
| CRS              | Cytokine Release Syndrom [ <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> ]   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie   |
| DIC              | Disseminated Intravascular Coagulation [ <i>Disseminierte Intravasale Gerinnung</i> ]   |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation   |
| DLBCL            | Diffuse large B-cell lymphoma [ <i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i> ]   |
| DMSO             | Dimethylsulfoxid  |
| DRG              | Diagnosis Related Groups [ <i>Diagnosebezogene Fallgruppen</i> ]  |
| DRST             | Deutsches Register für Stammzelltransplantationen   |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab   |
| EBMTR            | European Bone Marrow Transplantation Registry   |
| EPAR             | European Public Assessment Report   |
| ESMO             | European Society for Medical Oncology   |
| EU               | Europäische Union   |

|           |   |
|-----------|---|
| FISH      | Fluorescent In Situ Hybridization [ <i>Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung</i> ]                                 |
| G-BA      | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV       | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| GMALL     | <i>German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphatic Leukemia</i>  |
| GM-CSF    | Granulocyte Monocyte Colony-stimulating Factor [ <i>Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren</i> ] |
| GvHD      | Graft-versus-Host-Disease [ <i>Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion</i> ]   |
| HAP       | Herstellerabgabepreis   |
| HBV       | Hepatitis-B-Virus   |
| HCV       | Hepatitis-C-Virus   |
| HIV       | Humanes Immundefizienz-Virus  |
| HLA       | Humanes Leukozyten-Antigen  |
| HLH / MAS | Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Makrophagen-Aktivierungssyndrom  |
| IL        | Interleukin   |
| i. v.     | intravenös  |
| iAMP21    | Intrachromosomale Amplifikation des Chromosoms 21   |
| ICD       | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems                                |
| IEM       | Isoliert extramedullär  |
| IU        | International Unit [ <i>Internationale Einheit</i> ]  |
| KOF       | Körperoberfläche  |
| LC        | Lymphozytendepletierende Chemotherapie  |
| MRD       | Minimal Residual Disease [ <i>Minimale Resterkrankung</i> ]   |
| NAT       | Nucleic Acid Test [ <i>Nukleinsäuretest</i> ]   |
| NCCN      | National Comprehensive Cancer Network   |
| OPS       | Operationen- und Prozedurenschlüssel  |
| pädALL    | Pädiatrische akute lymphatische Leukämie  |
| PEI       | Paul-Ehrlich-Institut   |
| Ph        | Philadelphia-Chromosom  |
| r/r       | rezidiert oder refraktär  |
| RMP       | Risk-Management-Plan  |
| SGB       | Sozialgesetzbuch  |
| SZT       | Stammzelltransplantation  |

|       |  |
|-------|--|
| TLS   | Tumor-Lyse-Syndrom   |
| TNF   | Tumor-Nekrose-Faktor   |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA                                       |
| WBC   | White Blood Cell [ <i>Weißer Blutzellen</i> ]                    |
| WHO   | World Health Organization [ <i>Weltgesundheitsorganisation</i> ] |
| ZfKD  | Zentrum für Krebsregisterdaten                                   |
| ZNS   | Zentrales Nervensystem   |
| zVT   | zweckmäßige Vergleichstherapie                                   |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Tisagenlecleucel ist eine gegen CD19 gerichtete autologe Immuntherapie zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL);
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (1).

Das Modul 3A des vorliegenden Dossiers behandelt das Anwendungsgebiet der B-Zell-ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen (pädALL).

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union (EU) aus dem Jahr 2014 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom) und dem Jahr 2016 (Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (2, 3). Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt (4, 5). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt. Für Tisagenlecleucel ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 14. September 2018 gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Basis der eingereichten Unterlagen hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 7. März 2019 den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft. Dieser Beschluss wurde bis zum 15. März 2020 befristet.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2018 stattgefunden (2018-B-040) (6).

Da Tisagenlecleucel in der vorliegenden Indikation den Status eines Orphan Drugs besitzt, ist keine zVT zu benennen, die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen dieses Abschnitts stammen aus der Kennzeichnung von Tisagenlecleucel als Orphan Drug von 2014, aus dem SGB V und aus der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Europharm Limited. Kymriah® 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. Stand: 09/2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 08.01.2020]. 2018.
2. European Commission. Commission implementing decision of 29.4.2014 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2014.
3. European Commission. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2016.
4. European Medicines Agency (EMA). COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. 2018.
5. European Medicines Agency (EMA). COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r pedALL. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-040 / 2018-B-041 / 2018-B-053. 2018.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Definition der akuten lymphatischen Leukämie**

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Sie ist eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung des blutbildenden Systems und macht bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien aus (1, 2). Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten (3-5).

Kennzeichen einer Leukämie ist die stark vermehrte Bildung unreifer, funktionsunfähiger weißer Blutkörperchen. Je nach Vorläufertyp der Tumorzelle werden myeloische und lymphatische, je nach Aggressivität des Krankheitsverlaufs akute und chronische Leukämien unterschieden. Die lymphatische Leukämie bezeichnet die Entwicklung funktionsunfähiger Lymphozyten (Lymphoblasten) aus lymphatischen Stammzellen, im Gegensatz zur Entstehung sogenannter myeloischer Blasten aus myeloischen Zellen. Eine akute Leukämie ist gegenüber der chronischen Form durch plötzliches Auftreten und sehr rasches Fortschreiten gekennzeichnet.

Kommt es unter der initialen Therapie nicht zu einem Therapieansprechen (Remission, d. h. eine Blastenzahl im Knochenmark unter 5 % und keine extramedullären Manifestationen) spricht man von einer primär refraktären Erkrankung (3). Rezidierte Patienten sprechen dagegen zunächst zwar auf die Therapie an, es kommt im weiteren Verlauf aber zu einem Wiederauftreten der Erkrankung. Die rezidierte ALL ist wie folgt definiert:  $\geq 5\%$  leukämische Blasten im Knochenmark oder leukämische Blasten an einem anderen Ort, z. B. im zentralen Nervensystem (ZNS) oder in den Hoden, bei einem Patienten, der zuvor eine Komplettremission (CR) erreicht hatte (6).

#### **Pathogenese der ALL**

In erster Linie entsteht die ALL durch (zyto-)genetische Veränderungen. Chromosomenmodifikationen, Aneuploidien und Genmutationen führen zu unterschiedlichen klinischen Verläufen mit jeweils anderem Therapieansprechen (7). Bestimmte genetische und Immundefektsyndrome (z. B. Downsyndrom, Neurofibromatose vom Typ 1, Bloomsyndrom und

Ataxia telangiectasia) erhöhen das ALL-Risiko bei Kindern (8, 9). Genomweite Untersuchungen zu möglichen Assoziationen zeigen, dass bestimmte vererbte genetische Polymorphismen mit der Entwicklung einer ALL im Kindesalter assoziiert sind (10).

Bei Rezidiven sind die leukämischen Blasten grundsätzlich auf zellulärer Ebene widerstandsfähiger gegen Medikamente als bei der Erstdiagnose. Wahrscheinlich wird dies durch medikamentenresistente Subklone bedingt, die bei Diagnose vorhanden sind oder die sich während der Therapie durch erworbene genomische Läsionen bilden (11). Verschiedene genetische Veränderungen und epigenetische Mechanismen werden bei einem Rezidiv häufiger beobachtet als bei einer Erstdiagnose. Diese entwickelte Resistenz erschwert die Behandlung mit jeder weiteren Therapielinie, weshalb mit jedem Rezidiv immer weniger Patienten auf eine Therapie ansprechen.

### **Klinische Symptomatik**

Die sich rasant vermehrenden Lymphoblasten oder lymphatischen Blasten breiten sich unkontrolliert sowohl im Knochenmark, im Blut, in allen lymphatischen (wie etwa Lymphknoten und Milz) und auch nicht-lymphatischen Organen (z. B. ZNS, Hoden etc.) aus. Funktionsfähiges Knochenmark sowie ausgereifte Blutzellen aller blutbildenden Zellreihen werden im Verlauf der Erkrankung mehr und mehr verdrängt, wodurch lebenswichtige Funktionen wie Immunantwort oder Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinträchtigt werden. Im weiteren Verlauf führt diese Knochenmarkinsuffizienz zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Blutbildung und damit zu Zytopenien aller drei Zellreihen (12).

Symptome der Knochenmarkinsuffizienz sind Blässe (Anämie), Blutungen (Thrombozytopenie) und Infektanfälligkeit bedingt durch Leukopenie oder Neutropenie. Extramedulläre Manifestationen, also Manifestationen außerhalb des Knochenmarks, sind häufig lokale oder generalisierte Lymphknotenschwellungen, die gewöhnlich schmerzlos sind. Nicht-lymphatische extramedulläre Lokalisationen sind beispielsweise Milz, Leber, Knochen, Knochenhaut oder Gelenke, ZNS sowie die Hoden. Eine meist asymptomatische Vergrößerung von Leber oder Milz ist bei Erstdiagnose bei etwa 60 bis 70 % der pädiatrischen Patienten zu beobachten (13-15).

Die für den Patienten spürbaren Folgen der medullären und extramedullären Manifestationen sind zunächst meist unspezifisch. Zu den Anfangssymptomen zählen z. B. Appetitlosigkeit, Reizbarkeit und Lethargie. Fieber tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten auf. Über ein Drittel der Patienten leidet unter Gehbehinderungen durch Knochenschmerzen oder Arthralgie als Folge der direkten Infiltration leukämischer Zellen von Knochenhaut, Knochen oder Gelenken. Weniger häufig berichtet werden Symptome wie Kopfschmerz, Erbrechen, Atemnot, Oligurie und Anurie (13-15). Bei ungeklärtem Fortbestehen eines dieser häufigen Anzeichen oder Symptome sollte ein Malignom als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Das klinische Bild einer rezidivierten ALL gleicht dem einer neu diagnostizierten ALL (16).

## Diagnose

Besteht bei Kindern ein Leukämieverdacht, werden sie an ein Kinderkrebszentrum zur Abklärung überwiesen (17). Knochenmarkbiopsien und Differenzialblutbild sind fester Bestandteil der Diagnostik. Immunphänotypisierung, Karyotypisierung, Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) und molekulargenetische Analysen des Knochenmarks oder der peripheren leukämischen Blutzellen tragen zur Diagnosestellung bei und dienen zur Bestimmung zytogenetischer Anomalien und der Risikostratifizierung (3).

Die Diagnose ALL kann gestellt werden, wenn im Knochenmark > 25 % Lymphoblasten vorhanden sind (3). Das Differenzialblutbild zeigt bei ALL-Patienten zum Diagnosezeitpunkt in der Regel eine Anämie, eine Thrombozytopenie und eine anomale Leukozytenzahl. Die Blutbild-Veränderungen prägen das klinische Bild. Die Leukozytenzahl kann zum Zeitpunkt der Diagnosestellung innerhalb einer Spanne von 0,1 bis  $1.500 \times 10^9 / l$  liegen (Median:  $15 \times 10^9 / l$ ); bei etwas mehr als 50 % der Patienten ist die Leukozytenzahl erhöht ( $> 10 \times 10^9 / l$ ). Eine Neutropenie ( $< 500$  Granulozyten /  $mm^3$ ) ist ein häufiges Phänomen. Eine hauptsächlich reaktive Hypereosinophilie kann zur Diagnosestellung vorliegen. Auch eine verringerte Thrombozytenzahl (Median:  $50 \times 10^9 / l$ ) kann zur Diagnosestellung vorliegen. Circa 75 % der Patienten stellen sich mit normochromer und normozytärer Anämie vor, die mit einer normalen bis niedrigen Retikulozytenzahl assoziiert ist (13, 18, 19).

Die Diagnosemethoden bei einem ALL-Rezidiv entsprechen jenen der Erstdiagnose. Ein Rezidiv gilt als isoliertes Knochenmarkrezidiv, wenn im Knochenmark mindestens 25 % Blasten vorhanden sind und kein Anhaltspunkt für eine extramedulläre Beteiligung, außerhalb des Knochenmarks, besteht. Ein isoliertes extramedulläres (IEM) Rezidiv wird diagnostiziert, wenn ein histologisch / zytologisch gesicherter extramedullärer Befall und weniger als 5 % lymphoblastische Leukämiezellen im Knochenmark vorliegen. Kombinierte Rezidive zeigen einen histologisch / zytologisch gesicherten extramedullären Befall bei Nachweis von  $\geq 5$  % Blasten im Knochenmark (3).

Am häufigsten kommt ein extramedulläres Rezidiv im Zentralen Nervensystem (ZNS) und in den Hoden vor (20). Hodenrezidive können ein- oder beidseitig auftreten und werden im Normalfall nach dem Erkennen einer schmerzlosen Hodenvergrößerung diagnostiziert. Zur endgültigen Diagnose sind eine Biopsie oder Orchiektomie des betroffenen Hodens notwendig sowie die Biopsie des anderen klinisch symptomfreien Hodens. Die Diagnose eines ZNS-Rezidivs erfordert eine Liquorpunktion und kann gestellt werden, wenn  $> 5$  Leukozyten pro  $mm^3$  Liquor und morphologisch eindeutig identifizierbare lymphoblastische Leukämiezellen oder eine biopsisch gesicherte intrakranielle Raumforderung vorliegen (3). Andere Regionen, in denen extramedulläre Rezidive auftreten können, sind das Mediastinum, Haut, Knochen und Muskeln, die Prostata oder andere abdominale Organe sowie das Auge (21).

## Klassifikation

### *Klassifikation gemäß World Health Organization (WHO)*

Die im klinischen Alltag gebräuchliche WHO-Klassifikation der pädiatrischen ALL umfasst drei wesentliche immunologische Typen: akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit (selten), B-lymphoblastische Leukämien und T-lymphoblastische Leukämien. Gemäß dem Kompetenznetz Leukämie entspringen 76 % aller ALL-Fälle der B-Zelllinie (22). Die weitere Subtypen-Unterteilung orientiert sich an den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, die der Ursprung der entarteten Zellen sind. Genetische Anomalien wie Translokationen bilden ein weiteres Kategorisierungsmerkmal (23).

### *Immunphänotypisierung*

Durchflusszytometrische Verfahren dienen der Bestimmung von ALL Subtypen, basierend auf den Entwicklungsstadien der ursprünglichen lymphatischen Vorläuferzellen. Charakteristische Zelloberflächenmarker definieren den Immunphänotyp (12). Die für das vorliegende Dossier relevante B-Zell-ALL lässt sich in B-Vorläufer-ALL und reife B-ALL unterteilen. Die B-Vorläufer-ALL umfasst die Subtypen pro-B-ALL, common B-ALL und prä-B-ALL (Tabelle 3-1) (12).

Tabelle 3-1: Immunologische Subklassifikation der ALL (12)

| <b>Subgruppe</b> | <b>Immunphänotypisierung</b>                          |
|------------------|---|
| B-Linien-ALL     | HLA-DR+, TdT+, CD19+ u. / o. cyCD79a+ u. / o. cyCD22+ |
| B-Vorläufer-ALL  |   |
| Pro-B            | CD10-   |
| c- (common)      | CD10+   |
| Prä-B            | cyIgM+  |
| Reife B          | sIg+  |

## Prognostische Faktoren

Verschiedene Faktoren bestimmen die Prognose der Patienten. Sie erlauben eine Risikostratifizierung und sind essenziell für die individuelle Therapiegestaltung und -optimierung.

Tabelle 3-2: Wichtige prognostische Faktoren

| Faktor   | Günstige Prognose                                   | Ungünstige Prognose                             |
|--|---|---|
| Alter  | Ein bis zehn Jahre                                  | ≥ zehn Jahre                                    |
| Immunphänotyp  | Translokation t(12;21) / TEL-AML                    | Translokation t(9;22) / BCR-ABL (Ph+)           |
| Leukozytenzahl   | < 20 × 10 <sup>9</sup> / l                          | > 100 × 10 <sup>9</sup> / l                     |
| Erreichen und Dauer der ersten CR (CR1)  | ≥ 36 Monate   | < 18 Monate                                     |
| MRD  | Negativ nach fünf Wochen                            | Positiv (> 10 <sup>-3</sup> ) nach zwölf Wochen |
| Lokalisation des Rezidivs  | Kombiniertes Knochenmark- / extramedulläres Rezidiv | Isoliertes Knochenmarkrezidiv                   |
| CR: Komplettremission ( <i>Complete Remission</i> ); MRD: Minimale Resterkrankung ( <i>Minimal Residual Disease</i> )<br>Quelle: S1-Leitlinie zur Behandlung der ALL im Kindesalter (3); Barry et al. (24); Conter et al. (13) |   |   |

### Alter

Ein höheres Lebensalter (≥ zehn Jahre) bei Diagnosestellung ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines B-ALL-Rezidivs assoziiert (24, 25). Für Jugendliche (15 bis 18 Jahre) besteht eine schlechtere Prognose als für Kinder. Das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose liegt in diesem Alterssegment nach fünf Jahren bei 81 %. Bei Kindern (ein bis zehn Jahre) liegt das Fünfjahresüberleben bei 92 % (24).

### Immunphänotyp / Zytogenetik

Zytogenetische Anomalien zeigen mit einem höheren Patientenalter ein ungünstigeres Profil (26). Bei bis zur Hälfte der ein- bis zehnjährigen Kinder mit B-ALL kommt entweder die prognostisch günstige Translokation t(12;21) oder eine Trisomie der Chromosomen 4, 10 und 17 vor. Dies ist bei Patienten im Alter von 20 Jahren und älter selten (27, 28). Umgekehrt kommt eine intrachromosomale Amplifikation des Chromosoms 21 (iAMP21) häufiger in der Population junger Erwachsener vor als bei jüngeren Patienten (27, 29, 30). Gleiches gilt für die Translokation t(9;22), die im Philadelphia-Chromosom (Ph) oder im BCR-ABL-Fusions-Protein resultiert (BCR: Breakpoint Cluster Region; ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1) (27). Patienten mit einer Philadelphia-Chromosom positiven ALL (Ph+ALL) haben eine schlechtere Prognose (31). Die Behandlungsergebnisse konnten durch die Ergänzung der Chemotherapie um Tyrosinkinaseinhibitoren verbessert werden (32-34).

### *Leukozytose*

Ein starker prognostischer Faktor ist das Ausmaß der Erhöhung der Leukozytenzahl. Die Leukozytenzahl zur Diagnose kann Werte im Bereich von  $0,1$  bis  $1.500 \times 10^9 / l$  annehmen. Eine deutliche Erhöhung der Leukozytenzahl ( $> 100 \times 10^9 / l$ ) kommt bei 10 % bis 15 % der Patienten vor und geht mit einer schlechten Prognose einher (13, 3).

### *Erreichen und Dauer der ersten Komplettremission (Complete Remission, CR1)*

Im Hinblick auf den Verlauf der Erkrankung spielt die Remissionsbeurteilung, d. h. die Bestimmung einer vollständigen Remission (CR) oder einer Komplettremission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes (CRi) mit neuen Methoden (Molekulargenetik, FISH, Durchflusszytometrie) sowohl am Ende der Induktionstherapie als auch im weiteren Therapieverlauf zu definierten Zeitpunkten eine entscheidende Rolle (3). Insbesondere das Erreichen einer ersten Komplettremission (CR1) und deren Dauer sind wesentliche Prognosefaktoren. Primär refraktäre Patienten und Patienten mit einem frühen Rezidiv, definiert als Auftreten innerhalb von 18 Monaten nach Diagnosestellung, sind Populationen mit besonders ungünstiger Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit frühem Rezidiv liegt bei 25 %. Demgegenüber liegt bei Rezidiven, welche mehr als 18 Monate nach Diagnose und innerhalb von 6 Monaten nach dem Abschluss der ersten Therapie auftreten, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 30 %. Liegen zwischen dem Abschluss der ersten Therapie und dem Auftreten des ersten Rezidivs mehr als 6 Monate, beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 60 % (35).

### *Lokalisation des Rezidivs*

Die Lage des Rezidivs ist ein weiterer prognostisch bedeutender Faktor. Isolierte Knochenmarkrezidive sind am häufigsten und kommen in 57 % der Fälle vor. Der Rest besteht aus isolierten ZNS-Rezidiven (21 % der Fälle), isolierten Hodenrezidiven (5 % der Fälle), anderen extramedullären Manifestationen mit oder ohne ZNS-Beteiligung (3 %) und kombinierten Knochenmarkrezidiven mit extramedullärem Anteil (14 %) (36). Patienten mit isoliert extramedullärem Rezidiv haben eine gute Prognose, während die schlechtesten Ergebnisse bei isolierten Knochenmarkrezidiven zu beobachten sind. Patienten mit kombiniertem Knochenmark- und extramedullärem Befall haben mittlere Prognosen (36).

### *Minimale Resterkrankung*

Die Minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*; MRD) ist definiert als das Vorhandensein leukämischer Zellen nach Therapie unter der Nachweisgrenze herkömmlicher morphologischer Methoden, jedoch innerhalb der Nachweisgrenzen sensitiverer Methoden (37). Die MRD ist ein relevanter prognostischer Marker der ALL. Eine Untersuchung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierter ALL zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und der Prognose. Das Fehlen einer MRD war mit einem deutlichen Überlebensvorteil korreliert: So lag das Fünfjahresüberleben bei 49 %, wenn nach Therapie eine MRD nachweisbar war, aber bei 88 %, wenn dies nicht der Fall war (MRD negativ) (38).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B Zell- Lymphom- (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Bei der Zielpopulation handelt es sich aufgrund der primär refraktären bzw. rezidivierten Erkrankung um Patienten mit einer schlechten Prognose. Die therapeutischen Möglichkeiten für dieses Patientenkollektiv waren bisher sehr begrenzt (siehe Abschnitt 3.2.2).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die Behandlung der ALL unterscheidet sich nicht zwischen Kindern und jungen Erwachsenen. Laut ESMO-Leitlinie sollen sich Behandlungsprotokolle für junge Erwachsene an pädiatrischen Behandlungsprotokollen orientieren (39). Es werden, in Abhängigkeit von der patientenindividuellen Situation und der Therapielinie, verschiedene Chemotherapie- bzw. Reinduktionsprotokolle mit oder ohne nachfolgende allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) als mögliche Salvage-Therapieoptionen eingesetzt oder eine palliative Versorgung eingeleitet.

Die Primärbehandlung dient dem Erreichen einer kompletten Remission mit dem Ziel der Heilung. Sie besteht aus einer mehrwöchigen Induktionstherapie mit anschließender Konsolidierungstherapie und einer nachfolgenden Erhaltungstherapie (3). Die Gesamtdauer der Erstlinienbehandlung beträgt in etwa zwei Jahre.

Verbesserungen der Behandlungsprotokolle haben in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlichen Steigerung der Überlebensrate geführt (40). Trotz Fortschritten in der Behandlung sprechen etwa 20 % der pädiatrischen ALL-Patienten entweder nicht auf die initiale Therapie an oder erleiden im Anschluss an die Therapie ein Rezidiv (40).

#### *Refraktäre Patienten oder Patienten mit einem Rezidiv nach mindestens zwei Therapielinien*

Bei den Patienten, die während des ersten vierwöchigen Zyklus im Rahmen der Induktionstherapie keine morphologische Remission erreichen, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung. Primär refraktäre Patienten haben eine sehr schlechte Prognose. Das Fünfjahresüberleben liegt bei lediglich 30 % (41), es existiert keine Standardbehandlung. Da für diese Patienten mit keiner der verfügbaren Therapieoptionen ein komplettes Ansprechen (CR1) erreicht werden kann, steht diesen Patienten nur eine palliative Therapie zur Verfügung.

Von den Patienten, die auf eine Erstlinientherapie ansprechen (CR1), erleiden etwa 21 % ein Rezidiv (36). Zwar zeigen 83 % der Patienten mit Frührezidiv bzw. 93 % der Patienten mit Spätrezidiv nach CR1 zunächst ein Ansprechen auf die Zweitlinientherapie, 73 % der Patienten erleiden aber innerhalb von fünf Jahren ein weiteres Rezidiv. Auf eine Drittlinientherapie spricht nur noch weniger als die Hälfte der Patienten an (44 %) und nur 15 % der Patienten sind nach fünf Jahren noch rezidivfrei. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei einem Rezidiv nach der ersten Komplettremission (CR1) bei rund 30 % und sinkt für Patienten mit einem zweiten oder weiterem Rezidiv auf unter 10 % (42, 43).

In der S1-Leitlinie wird zur Behandlung der ALL bei Kindern im Falle eines Rezidivs generell die Aufnahme in klinische Studien empfohlen. Auch das *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sieht einen Einschluss in eine klinische Studie als erste Option (37). Dies verdeutlicht das Fehlen einer Standardempfehlung zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären B-Zell-ALL in der Altersgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets.

Ziel der Behandlung rezidivierter Patienten ist das Erreichen einer erneuten kompletten Remission und die anschließende Stammzelltransplantation (alloSZT) als einzige potenziell kurative Therapieoption, sofern die Patienten individuell dafür geeignet sind. Mangels passenden Stammzellspenders oder aufgrund von Komorbiditäten bedingt durch die Grunderkrankung oder vorangegangene Therapielinien scheidet bis zu 50 % der Patienten für eine Behandlung mit einer alloSZT aus (12).

Die empfohlenen Therapieregime für die Rezidivsituation orientieren sich dabei vorwiegend an den Schemata der verschiedenen Studiengruppen. So nennt die S1-Leitlinie eine Reihe von Wirkstoffen, die vorzugsweise zur Reinduktion eingesetzt werden sollen. Grundsätzlich kommt daraus nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz. Ein Standardprotokoll wird nicht empfohlen, doch wird insbesondere auf das Behandlungsprotokoll der ALL-BFM-Gruppe (BFM: Berlin-Frankfurt-Münster) Bezug genommen (3).

Die eingesetzten Hochdosischemotherapie-Regime sind oft mit opportunistischen Infektionen, Mukositis, zentralen oder peripheren Neuropathien, Osteonekrosen, Embolien, Endokrinopathien, Nierentoxizität und Pankreatitis assoziiert (44). Zusätzlich besteht durch die intensive Therapie grundsätzlich ein Risiko für Folgeerkrankungen und Toxizitäten. Zu den kurz- und langfristigen Toxizitäten zählen Neutropenien, Infektionen, Neurotoxizität, Kardiotoxizität, Thrombosen und Osteonekrosen (45). 1 bis 2 % der pädiatrischen ALL-Patienten versterben aufgrund Chemotherapie-bedingter Toxizität, noch bevor eine Remission erreicht wurde, weitere 1 bis 2 % versterben aufgrund von Toxizitäten in der Remissionsphase (46). Patienten mit refraktären Erkrankungen leiden unter diesen Nebenwirkungen ohne erfolgreiches Erreichen eines Ansprechens. Patienten mit mehrfachen Rezidiven sind durch die wiederholte intensive Behandlung einem höheren Risiko für therapieassoziierte Schäden ausgesetzt.

Fortschritte in der Therapie wurden in diesem therapeutischen Einsatzgebiet zuletzt mit Inotuzumab-Ozogamicin (zugelassen für erwachsene ALL Patienten) und Blinatumomab (zugelassen für Erwachsene und Kinder mit ALL) erreicht (47). Beide Substanzen zeigten in der Behandlung von Rezidiven und Chemotherapie-refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL als Brückentherapien zur alloSZT, verglichen mit Standardchemotherapien, signifikant bessere Ergebnisse (12). Die Rate an kompletten Remissionen, als Voraussetzung für eine erfolgreiche alloSZT, konnte mit Blinatumomab erhöht werden. Dennoch bleibt der Anteil an Patienten, die eine komplette Remission erreichen, mit 39% niedrig. Die Remissionsdauer ist in der Regel kurz, das mediane rückfallfreie Überleben liegt bei 4,4 Monaten. Bei der Anwendung von Blinatumomab traten u.a. Anämie (36 %), Thrombozytopenie (21 %), Febrile Neutropenie (17 %), Hypokaliämie (17 %), erhöhte ALT bzw. AST (16 % bzw. 11 %) und ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 6 % der Patienten auf (48).

Für refraktäre Patienten, die nicht mit einer kompletten Remission auf eine Rezidivtherapie ansprechen ist eine Kuration nicht mehr möglich. Diese Patienten konnten bislang nur noch palliativ behandelt werden.

#### *Patienten mit Rezidiv nach allogener Transplantation*

Trotz des potentiell kurativen Ansatzes einer allogenen Stammzelltransplantation erleiden 29,2% der Patienten nach einer erfolgreichen ersten Transplantation ein Rezidiv, die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei 59,7 % (42). Wird eine Transplantation trotz des fehlenden Ansprechens auf die Induktionstherapie durchgeführt, liegt die Zweijahresüberlebensrate bei nur 15,3 % (49).

Mit jedem weiteren Rezidiv sinkt der Anteil der Patienten, die tatsächlich eine alloSZT erhalten können, weiter und liegt nach zweitem oder drittem Rezidiv bei nur noch 22 % bzw. 9 % (50). Ein Teil der Patienten, die nach einer alloSZT einen Rückfall erleiden, kann ein weiteres Mal transplantiert werden. Eine Analyse des CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) Registers gibt 17,3 % für die Häufigkeit einer zweiten alloSZT an. Die Überlebenschancen für diese Patienten sind jedoch gering: Die Fünfjahresüberlebensrate für Patienten nach einer zweiten alloSZT fällt auf 21,6 % und das mediane Gesamtüberleben liegt bei 12,9 Monaten. Oft bleibt diesen Patienten nur noch eine palliative Behandlung oder der Einschluss in eine Studie mit experimenteller Therapie.

Bei der Therapieentscheidung ist neben der Erfolgsaussicht auch die Schwere des Eingriffs zu berücksichtigen. In einer retrospektiven Analyse wurde das mit einer allogenen Transplantation verbundene durchschnittliche Mortalitätsrisiko auf 22,1 % beziffert. Die Hauptursachen hierfür sind interstitielle Pneumonien, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen und Infektionen (51, 52). Zudem ist die Transplantation mit weiteren schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen assoziiert (53-55).

Zu den Spätfolgen einer allogenen Stammzelltransplantation gehören (56):

- chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen (*Graft-versus-Host-Disease*, GvHD),
- Lungenschäden,
- Niereninsuffizienz bis zum kompletten Nierenversagen mit Dialysepflicht,
- hormonelle Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Wachstumsverzögerung, Schilddrüsenfunktionsstörungen, gestörter Knochenstoffwechsel, Infertilität),
- dentale Komplikationen (z. B. verzögerter Zahnwechsel, erhöhte Kariesneigung),
- Entwicklung eines Katarakts,
- erhöhtes Risiko für maligne Zweiterkrankungen.

Darüber hinaus kann bei einigen Patienten die Entwicklung von Zweitmalignomen nach erfolgreicher Transplantation beobachtet werden. Dies ist eine seltene, aber schwerwiegende Konsequenz der Erkrankung und ihrer Therapie (42).

Zusammenfassend handelt es sich beim Patientenkollektiv der Kinder, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL um Patienten in einer schwierigen Therapiesituation und mit ungünstiger Prognose, d.h. einer sehr kurzen Lebenserwartung. Diese Patienten wurden bereits mehrfach erfolglos behandelt und haben daher einen besonderen und dringenden Therapiebedarf. Derzeit fehlen in Deutschland therapeutische Ansätze, welche diesem Anspruch im vorliegenden Anwendungsgebiet vollständig gerecht werden.

Als Behandlungsoptionen kamen bis dato nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder palliative Strategien in Frage, wovon lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz darstellt. Sie wird hauptsächlich in zweiter Linie eingesetzt. Spätere oder wiederholte Transplantationen sind lediglich Ausdruck der fehlenden Therapiealternativen. Die alloSZT ist eine mit schweren Nebenwirkungen verbundene Option und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Therapieansprechen auf Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet können diese Voraussetzungen nicht erfüllen. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin bei Erwachsenen oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, jedoch nicht als eigener kurativer Ansatz. Mehrfache Behandlungsversuche mit bisherigen Optionen ohne nachhaltigen Erfolg lassen nur äußerst geringe Erfolgchancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategien für Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv oder wiederholt fehlendem Ansprechen erwarten. Durch Tisagenlecleucel konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab.

In der **ELIANA**-Studie lag die Überlebensrate nach einem Jahr bei 77,1 %, nach 24 Monaten bei 67,7 % und nach 39 Monaten bei 62,8 %. Dabei zeigt sich weiter eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens bzw. ein stabiles Plateau ab Monat 33 bei 62,5 %.

Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Dies gilt für das Erreichen eines frühen Therapieansprechens in Form einer Komplettremission (38,3 %) ebenso wie für die Dauer des Ansprechens: Nach 33 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein stabiles Plateau mit 52,2 %.

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund der Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Auch für die unter Fachgruppen diskutierten CAR-T spezifischen Nebenwirkungen, das CRS und neurologische Ereignisse welche in der Regel nach wenigen Tagen auftreten und in wenigen Tagen aufgelöst sind, gibt es Behandlungsempfehlungen. Trotz des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigen nach einem Jahr 70,8 % (EQ-5D-VAS) bzw. 82,6 % (PedsQL) eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität.

Für Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel eine reelle Chance auf Heilung und verbessert die Prognose dieser Patienten drastisch.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

#### **Prävalenz und Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen**

Die ALL macht bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien aus (1, 2) und ist damit die häufigste Krebserkrankung in diesem Alterssegment. Der Altersgipfel liegt bei zwei bis vier Jahren (57).

Die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland wird durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) auf Basis der Landeskrebsregister ermittelt. Das ZfKD betont jedoch, dass es sich noch um Schätzungen handelt, da die Erfassung erst seit Kurzem flächendeckend ist und somit noch nicht aus jedem Bundesland belastbare Daten vorliegen. Angaben zur Prävalenz liegen nur für die Gesamtheit der Leukämiefälle vor. Die Fünfjahresprävalenz für Leukämie im Alterssegment von 0 bis 44 Jahren liegt auf Basis des Bezugsjahres 2016 bei 3.146 Fällen für Jungen / Männer und bei 2.354 Fällen für Mädchen / Frauen (58). Da der ALL-Anteil an den Leukämien stark altersabhängig ist, kann auf dieser Basis keine Prävalenz für die ALL ermittelt werden. Zur Ermittlung der Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen (Null bis 25 Jahre) können näherungsweise die Fälle im Alter von Null bis 29 Jahren herangezogen werden (Tabelle 3-3). In den Jahren seit 2009, also seit der flächendeckenden Erhebung der Krebsfälle, schwankten die Fallzahlen zwischen 566 und 604 (59).

Tabelle 3-3: Inzidenz der ALL (absolute Fallzahlen) nach Alter und Geschlecht gemäß ZfKD in Deutschland (Bezugsjahr 2016)

| <b>Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen</b> |                  |                         |                        |
|--|------------------|-------------------------|------------------------|
| <b>Alter in Jahren</b>                                     | <b>Insgesamt</b> | <b>Mädchen / Frauen</b> | <b>Jungen / Männer</b> |
| 0 bis 4  | 247              | 115                     | 132                    |
| 5 bis 9  | 130              | 59                      | 71                     |
| 10 bis 14  | 67               | 22                      | 45                     |
| 15 bis 19  | 65               | 22                      | 43                     |
| 20 bis 24  | 40               | 13                      | 27                     |
| 25 bis 29  | 36               | 16                      | 20                     |
| <b>Summe</b>   | <b>585</b>       | <b>247</b>              | <b>338</b>             |
| Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (59)         |                  |                         |                        |

Die Angabe zur Inzidenz der ALL im Alter von Null bis 29 Jahren überschätzt die Inzidenz im Anwendungsgebiet, da die Zulassung nur die Altersgruppe der Null- bis 25-Jährigen umfasst. Für den Anteil der 25-Jährigen im Segment von 25 bis 29 Jahren sind keine Angaben ermittelbar. Eine genaue Angabe für dieses Alterssegment ist anhand der Daten des ZfKD nicht möglich. Als Untergrenze für die Ermittlung der Patientenzahlen wird das Segment der Null- bis 24-Jährigen herangezogen, als Obergrenze das Segment der Null- bis 29-Jährigen (Tabelle 3-4). Damit ergibt sich eine Spanne von 549 bis 585 Fällen pro Jahr, was einer jährlichen Inzidenz von 0,66 ( $549 / 83,0 \text{ Millionen} \times 100.000$ ) bis 0,70 ( $585 / 83,0 \text{ Millionen} \times 100.000$ ) je 100.000 Einwohner entspricht.

Tabelle 3-4: Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen in Deutschland

| <b>Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen (geschätzte Fallzahl)</b>     |                 |  |
|--|-----------------|--|
|  | <b>Fallzahl</b> | <b>Jährliche Inzidenz je 100.000 Einwohner<sup>a</sup></b> |
| 0 bis 24 Jahre (Minimum)   | 549             | 0,66   |
| 0 bis 29 Jahre (Maximum)   | 585             | 0,70   |
| a: Ermittelt auf Basis einer Bevölkerungszahl von 83,0 Mio. (Stand: 31.03.2019 (60)) |                 |  |

Das Deutsche Kinderkrebsregister macht keine Angabe zur Inzidenz der ALL. Die Inzidenz ist hier angegeben für reife B-Zell-Leukämien bei Kindern von Null bis 14 Jahren. Sie liegt bei jährlich 104 Fällen. Die Angaben sind zur weiteren Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet (57).

In einer Literaturrecherche wurde eine systematische Aufarbeitung internationaler lokaler und regionaler Angaben zur Inzidenz der ALL identifiziert. Gemäß dieser liegt die Inzidenz in Deutschland (ermittelt auf Basis mehrerer lokaler Register) insgesamt bei etwa 1,7 je

100.000 Einwohner, bei Kindern (Null bis 19 Jahre) bei etwa 3,4 je 100.000 Einwohner im entsprechenden Alterssegment und bei Erwachsenen ab 20 Jahren bei etwa 0,7 je 100.000 Einwohner im entsprechenden Alterssegment. Die Rate an Neuerkrankungen bei Kindern im Alter bis 19 Jahre in Deutschland wird von Katz et al. mit 460 bis 510 im Jahr 2015 angegeben, was in etwa den Angaben des ZfKD entspricht (61). Da die Daten von Katz et al. aber nur das Alterssegment bis 19 Jahre abdecken, erfolgen die weiteren Berechnungen auf Basis der Angaben der ZfKD-Daten.

### **B-Zell-ALL**

Da Tisagenlecleucel nur zur Anwendung bei ALL der B-Zelllinie zugelassen ist, beschränkt sich die Zielpopulation auf Patienten mit B-Zell-ALL. Gemäß Kompetenznetz Leukämie entspringen, über alle Altersgruppen hinweg, 76 % der ALL-Fälle der B-Zelllinie. Aufgrund der potentiellen Variation der Anteile in den einzelnen Altersgruppen kann dieser Wert nur näherungsweise auf die pädiatrische Population übertragen werden. Es ergibt sich auf dieser Basis eine Zahl an B-Zell-ALL-Neuerkrankungen von 417 bis 445 für das Alterssegment von 0 bis 25 Jahren ( $549 \times 0,76$  bzw.  $585 \times 0,76$ ) (22).

### **Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet**

Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Anwendung bei Kindern und jungen Erwachsenen (0 bis 25 Jahre) mit B-Zell-ALL

- bei refraktärer Erkrankung,
- bei Rezidiv nach Stammzelltransplantation,
- Rezidiv nach mindestens zwei Therapielinien

Die Patientenanteile in den einzelnen Segmenten werden im Folgenden ermittelt.

#### *Refraktäre Patienten oder Patienten mit einem Rezidiv nach mindestens zwei Therapielinien*

Angaben zum Anteil der therapierefraktären Patienten liefert die Arbeit von Schrappe et al. (62). Diese retrospektive Auswertung der Daten von 14 internationalen Studiengruppen zeigt, dass 1.041 von 44.017 Patienten (2,4 %) im Alter von 0 bis 18 Jahren mit neu diagnostizierter ALL nicht auf die initiale Therapie ansprechen. Die Rate der Therapieversager schwankt dabei, je nach Studiengruppe, zwischen 1,4 und 4,9 %. Dies ist vermutlich durch unterschiedliche Induktionsschemata bedingt. Von 417 bis 445 Kindern und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL sprechen basierend auf den berichteten Anteilen insgesamt 6 bis 22 Patienten ( $417 \times 1,4$  % bzw.  $445 \times 4,9$  %) nicht auf die Therapie an.

Etwa 21 % der Patienten mit ALL erleiden nach Behandlung ein Rezidiv (88 bis 93 Patienten;  $417 \times 21$  % bzw.  $445 \times 21$  %) und erhalten daher eine Zweitlinientherapie (36). Auf eine Zweitlinientherapie sprechen zwar 83 % der Patienten mit Frührezidiv bzw. 93 % der Patienten mit Spätrezidiv zunächst an (73 bis 86 Patienten;  $88 \times 83$  % bzw.  $93 \times 93$  %). Studiendaten der

BFM-Studiengruppe ist zu entnehmen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Ansprechen auf Zweitlinientherapie ein Rezidiv entwickeln (51 % bis 59 %). Demnach rezidivieren 37 bis 51 Patienten rezidiviert nach einer Zweitlinienbehandlung ( $73 \times 51 \%$  bzw.  $86 \times 59 \%$ ) (63-65). Refraktär hinsichtlich einer Zweitlinientherapie zeigen sich 7 bis 17 % der Patienten (sechs bis 16 Patienten;  $88 \times 7 \%$  bzw.  $93 \times 17 \%$ ) (50). Insgesamt entwickeln 43 bis 67 Patienten ein zweites oder späteres Rezidiv oder sind refraktär auf eine Zweitlinientherapie.

Dieses Segment umfasst grundsätzlich auch die Patienten, die nach Erstlinien-Stammzelltransplantation ein Rezidiv entwickelt (drei Patienten) und auf eine nachfolgende Therapie nicht angesprochen oder ein Rezidiv entwickelt haben. Näherungsweise wird angenommen, dass etwa die Hälfte dieser Patienten auch rezidiviert oder refraktär auf die zweite Therapielinie ist. Zwei Patienten sind damit doppelt erfasst. Nach Korrektur um die Doppelerfassung umfasst das Segment der Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität auf eine zweite oder spätere Therapielinie somit insgesamt 41 bis 65 Patienten.

#### *Patienten mit Rezidiv nach allogener Transplantation*

Als Erstlinientherapie erhalten nur 1,2 bis 2,7 % der Patienten eine alloSZT (28). Bezogen auf die Zahl der Patienten mit B-Zell-ALL sind das fünf bis zwölf Patienten ( $417 \times 1,2 \%$  bzw.  $445 \times 2,7 \%$ ). Die Rezidivrate nach der ersten Stammzelltransplantation liegt bei etwa 30 % (42). Von den fünf bis zwölf Patienten mit Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie rezidivieren demnach zwei bis vier Patienten.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die Prävalenz wird in der Datenbank des ZfKD nur für die Gesamtheit der Leukämiefälle bis zum Jahr 2016 berichtet. In der Altersgruppe von 0 bis 44 Jahren zeigt sich bei der Prävalenz ein Trend zu einem kontinuierlichen Rückgang von 6.304 Fällen im Jahr 2009 auf 5.500 Fälle im Jahr 2016 (58).

Hinsichtlich der Inzidenz gibt es keine Hinweise auf wesentliche Änderungen über die nächsten fünf Jahre. Betrachtet man die Daten des ZfKD von 2009 bis 2016, also ab dem Zeitpunkt, zu dem die Landesregister flächendeckend etabliert waren, so zeigt die Inzidenz keinen Trend zu einer bestimmten Entwicklung. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Inzidenz in den kommenden Jahren innerhalb der bisher beobachteten Spanne von 566 bis 604 neuen Fällen (Alter von 0 bis 29 Jahren) pro Jahr bewegt (59). Auch Katz et al. erwarten für Deutschland in ihrer Prognose keine Veränderung der Inzidenz in den nächsten Jahren (61).

Tabelle 3-5: Entwicklung der Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen in Deutschland

| <b>Jahr</b>   | <b>Inzidenz (Alter 0 bis 29 Jahre)</b> |
|---|--|
| 2009  | 599 <sup>a</sup>                       |
| 2010  | 604 <sup>a</sup>                       |
| 2011  | 591 <sup>a</sup>                       |
| 2012  | 566 <sup>a</sup>                       |
| 2013  | 578 <sup>a</sup>                       |
| 2014  | 568 <sup>a</sup>                       |
| 2015  | 583                                    |
| 2016  | 585                                    |
| (...)   |  |
| 2017  | 566 bis 604 <sup>b</sup>               |
| 2018  | 566 bis 604 <sup>b</sup>               |
| 2019  | 566 bis 604 <sup>b</sup>               |
| 2020  | 566 bis 604 <sup>b</sup>               |
| 2021  | 566 bis 604 <sup>b</sup>               |
| 2022  | 566 bis 604 <sup>b</sup>               |
| a: Gemäß Datenbankabfrage ZfKD.<br>b: Annahme auf Basis der Werte von 2009 bis 2016.<br>Quelle: Datenbankabfrage ZfKD (59). |  |

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in<br>der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der<br>Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in<br>der Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|--|
| Tisagenlecleucel  | 70<br>[Min 49; Max 91]  | 61<br>[Min 43; Max 80]   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL. Relevant für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind die Angaben zur Inzidenz, da die Behandlung lediglich einmal erfolgt.

Die Anwendung von Tisagenlecleucel beschränkt sich im Anwendungsgebiet der r/r pädALL auf Kinder und junge Erwachsene im Alter von 0 bis 25 Jahren. Näherungsweise werden die Altersgruppen von 0 bis 29 Jahre aus der Datenbank des ZfKD verwendet. Als Untergrenze dient die Inzidenz bei Patienten im Alter von 0 bis 24 Jahren. Die Inzidenzen liegen demnach im Bereich von 549 bis 585 Fällen (siehe Abschnitt 3.2.3).

Tisagenlecleucel ist für die Behandlung der B-Zell-ALL zugelassen. Wie beschrieben liegt deren Häufigkeit innerhalb der ALL insgesamt bei 76 %. Daraus ergibt sich im Mittel eine Patientenzahl von 417 ( $549 \times 0,76$ ) bzw. 445 ( $585 \times 0,76$ ). Von diesen Patienten liegen nur diejenigen mit Rezidiv oder Therapierefraktärität innerhalb des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Herleitung der Größe der Zielpopulation ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation (66)

| Eigenschaften  | Annahmen           | Mittel          | Minimum        | Maximum         | Quelle   |
|--|--------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------|
| <b>Neu diagnostizierte ALL-Fälle pro Jahr</b>  |                    |                 |                |                 |          |
| Kinder und junge Erwachsene  | 0 bis 25 Jahre     | 567             | 549            | 585             | (22, 59) |
| <b>Vorliegen einer B-Zell-ALL</b>  |                    |                 |                |                 |          |
| Anteil B-Zell-ALL  | 76 %               | 431             | 417            | 445             | (22)     |
| <b>Refraktäre B-Zell-ALL ([%] bezogen auf die Anzahl Patienten mit B-Zell-ALL)</b>   |                    |                 |                |                 |          |
| Anteil refraktäre pädALL   | 1,4 bis 4,9 %      | 14              | 6              | 22              | (62)     |
| <b>Rezidiert oder refraktär nach zweiter Therapielinie</b><br>([%] jeweils bezogen auf die Anzahl Patienten mit rezidivierter pädALL)      |                    |                 |                |                 |          |
| Anteil rezidierte pädALL   | 21 %               | 91              | 88             | 93              | (36)     |
| Remission nach 2. Therapielinie  | 83 bis 93 %        | 80              | 73             | 86              | (50)     |
| Rezidiv nach 2. Therapielinie  | 51 bis 59 %        | 44              | 37             | 51              | (63-65)  |
| Refraktär nach 2. Therapielinie  | 7 bis 17 %         | 11              | 6              | 16              | (50)     |
| Korrektur um doppelt erfasste Patienten mit SZT  | Abzgl. 2 Patienten | 53<br>(44+11-2) | 41<br>(37+6-2) | 65<br>(51+16-2) |          |
| <b>Rezidiv nach Stammzelltransplantation in der Erstlinienbehandlung</b><br>([%]) jeweils bezogen auf die Anzahl Patienten mit B-Zell-ALL) |                    |                 |                |                 |          |
| SZT als erste Linie  | 1,2 bis 2,7 %      | 9               | 5              | 12              | (28)     |
| Davon rezidiert  | 30 %               | 3               | 2              | 4               | (42)     |
| <b>Zielpopulation für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel (pro Jahr)</b>  |                    |                 |                |                 |          |
| Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL (r/r pädALL)   | -                  | 70<br>(14+53+3) | 49<br>(6+41+2) | 91<br>(22+65+4) | -        |
| Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL (r/r pädALL) – Anzahl GKV-Versicherter                           | 87,7 %             | 61              | 43             | 80              | (67)     |

Der Anteil der Patienten in der GKV resultiert aus den aktuellen Versichertenzahlen der GKV (72,8 Mio. Versicherte) und den aktuellen Bevölkerungszahlen (83,0 Mio. Einwohner) im Bezugsjahr 2019; er liegt bei 87,7 % (67, 60). Damit sind im Mittel 59 Patienten der Zielpopulation in der GKV versichert (Spanne: 40 bis 74).

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen  | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|--------------------------|---------------------------------|
| Tisagenlecleucel                                       | Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL | Erheblich                | 61<br>[Min 43; Max 80]          |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.5 beschrieben.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche

*sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Informationen, die für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Die herangezogenen Quellen wurden aktualisiert und die aktuellen Daten basieren auf den Berechnungen des vorangehenden Dossiers von 2018 und der Beurteilung des IQWiG. Es erfolgte eine strukturierte Suche und Auswahl der verwendeten Quellen. Weiterhin wurden öffentliche Berichte und Datenbanken des Robert Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts herangezogen. Die Recherchen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Moduls als Handsuchen durchgeführt. Daten zu Suchzeitpunkten wurden nicht dokumentiert. Der letzte Zugriff auf die Daten erfolgte am 02. Januar 2020 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut) bzw. am 02. Januar 2020 (Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Coebergh, J. W. W., Reedijk, A. M. J., de Vries, E., Martos, C., Jakab, Z. et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2019-36.
2. Kompetenznetz Leukämien. Strahlentherapie [online]. Stand: 05.10.2015. URL: [www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/behandlung/strahlentherapie](http://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/behandlung/strahlentherapie) [Zugriff: 18.06.2019]. 2015.
3. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter [online]. Stand: 11.04.2016. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014l\\_S1\\_Akute\\_lymphoblastische\\_Leukaemie\\_ALL\\_2016-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf) [Zugriff: 18.06.2019]. 2016.
4. Kompetenznetz Leukämien. Akute lymphatische Leukämie (ALL) [online]. Stand: 23.01.2017. URL: [https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index\\_ger.html](https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/index_ger.html) [Zugriff: 27.09.2019]. 2017.
5. Pui, C. H., Relling, M. V., Downing, J. R. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1535-48.
6. Ceppi, F., Duval, M., Leclerc, J.-M., Laverdiere, C., Delva, Y.-L. et al. Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy. *PloS One* 2016; 11(9): e0160310.
7. Teitell, M. A., Pandolfi, P. P. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 175-98.
8. Buffler, P. A., Kwan, M. L., Reynolds, P., Urayama, K. Y. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005; 23(1): 60-75.
9. Gurney, J. G., Severson, R. K., Davis, S., Robison, L. L. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; 75(8): 2186-95.
10. de Jonge, R., Tissing, W. J., Hooijberg, J. H., Jansen, G., Kaspers, G. J. et al. Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 113(10): 2284-9.
11. Klumper, E., Pieters, R., Veerman, A. J., Huismans, D. R., Loonen, A. H. et al. In vitro cellular drug resistance in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86(10): 3861-8.

12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. Stand: 02/2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html> [Zugriff: 18.06.2019]. 2018.
13. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M. et al. Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet Encyclopedia 2004; 14: 1-13.
14. Gaynon, P. S., Trigg, M. E., Heerema, N. A., Sensel, M. G., Sather, H. N. et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. Leukemia 2000; 14(12): 2223-33.
15. Schrappe, M., Reiter, A., Ludwig, W. D., Harbott, J., Zimmermann, M. et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. Blood 2000; 95(11): 3310-22.
16. Dana-Farber/Boston Children's. Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 2020. URL: <http://www.danafarberbostonchildrens.org/conditions/leukemia-and-lymphoma/relapsed-acute-lymphoblastic-leukemia.aspx> [Zugriff: 07.02.2020]. 2020.
17. Corrigan, J. J., Feig, S. A. Guidelines for pediatric cancer centers. Pediatrics 2004; 113(6): 1833-5.
18. Harms, D. O., Janka-Schaub, G. E. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. Leukemia 2000; 14(12): 2234-9.
19. Silverman, L. B., Gelber, R. D., Dalton, V. K., Asselin, B. L., Barr, R. D. et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. Blood 2001; 97(5): 1211-8.
20. Pui, C. H., Gaynon, P. S., Boyett, J. M., Chessells, J. M., Baruchel, A. et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. Lancet 2002; 359(9321): 1909-15.
21. Pui, C. H., Cheng, C., Leung, W., Rai, S. N., Rivera, G. K. et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2003; 349(7): 640-9.
22. Kompetenznetz Leukämien. ALL-Klassifikation [online]. Stand: 10.03.2015. URL: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/all/klassifikation/> [Zugriff: 18.06.2019]. 2015.
23. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114(5): 937-51.
24. Barry, E., DeAngelo, D. J., Neuberg, D., Stevenson, K., Loh, M. L. et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium protocols. J Clin Oncol 2007; 25(7): 813-9.

25. Smith, M., Arthur, D., Camitta, B., Carroll, A. J., Crist, W. et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14(1): 18-24.
26. Tricoli, J. V., Seibel, N. L., Blair, D. G., Albritton, K., Hayes-Lattin, B. Unique characteristics of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia, breast cancer, and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(8): 628-35.
27. Harrison, C. J. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 144(2): 147-56.
28. Möricke, A., Zimmermann, M., Reiter, A., Henze, G., Schrauder, A. et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24(2): 265-84.
29. Harrison, C. J., Moorman, A. V., Schwab, C., Carroll, A. J., Raetz, E. A. et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia* 2014; 28(5): 1015-21.
30. Heerema, N. A., Carroll, A. J., Devidas, M., Loh, M. L., Borowitz, M. J. et al. Intrachromosomal Amplification of Chromosome 21 Is Associated With Inferior Outcomes in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in Contemporary Standard-Risk Children's Oncology Group Studies: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3397-402.
31. Ko, B. S., Tang, J. L., Tsai, W., Chen, Y. C., Wang, C. H. et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in Taiwan. *Ann Hematol* 2001; 80(9): 510-5.
32. Ravandi, F., O'Brien, S., Thomas, D., Faderl, S., Jones, D. et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 116(12): 2070-7.
33. Schultz, K. R., Carroll, A., Heerema, N. A., Bowman, W. P., Aledo, A. et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 2014; 28(7): 1467-71.
34. Thomas, D. A., Faderl, S., Cortes, J., O'Brien, S., Giles, F. J. et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103(12): 4396-407.
35. Locatelli, F., Schrappe, M., Bernardo, M. E., Rutella, S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120(14): 2807-2816.
36. Nguyen, K., Devidas, M., Cheng, S. C., La, M., Raetz, E. A. et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22(12): 2142-50.
37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2.2020 -

November 25, 2019 [online]. Stand: 25.11.2019. URL: <https://www.nccn.org> [Zugriff: 12.02.2020]. 2019.

38. Leung, W., Pui, C.-H., Coustan-Smith, E., Yang, J., Pei, D. et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 2012; 120(2): 468-72.

39. Hoelzer, D., Bassan, R., Dombret, H., Fielding, A., Ribera, J. M. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5): v69-v82.

40. Hunger, S. P., Mullighan, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373(16): 1541-52.

41. Oudot, C., Auclerc, M. F., Levy, V., Porcher, R., Piguet, C. et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1496-503.

42. Crotta, A., Zhang, J., Keir, C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin* 2018: 1-6.

43. Reismuller, B., Peters, C., Dworzak, M. N., Potschger, U., Urban, C. et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(5): e200-4.

44. Schmiegelow, K., Muller, K., Mogensen, S. S., Mogensen, P. R., Wolthers, B. O. et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res* 2017; 6: 444.

45. Kaul, S., Korgenski, E. K., Ying, J., Ng, C. F., Smits-Seemann, R. R. et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 2015; 5(2): 221-9.

46. Blanco, E., Beyene, J., Maloney, A. M., Almeida, R., Ethier, M. C. et al. Non-relapse mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2011; 53(5): 878-85.

47. Amgen. Fachinformation Blincyto. Stand Januar 2019 [online]. Stand: 10.2019. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 12.02.2020]. 2019.

48. von Stackelberg, A., Locatelli, F., Zugmaier, G., Handgretinger, R., Trippett, T. M. et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(36): 4381-4389.

49. Kato, M., Horikoshi, Y., Okamoto, Y., Takahashi, Y., Hasegawa, D. et al. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(10): 1307-11.

50. Ko, R. H., Ji, L., Barnette, P., Bostrom, B., Hutchinson, R. et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 648-54.
51. Goldstone, A. H., Richards, S. M., Lazarus, H. M., Tallman, M. S., Buck, G. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4): 1827-33.
52. Mateos, M. K., O'Brien, T. A., Oswald, C., Gabriel, M., Ziegler, D. S. et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(9): 1520-7.
53. Baker, K. S., Ness, K. K., Weisdorf, D., Francisco, L., Sun, C. L. et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia* 2010; 24(12): 2039-47.
54. Sorror, M., Storer, B., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G., Chauncey, T. R. et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2008; 112(9): 1992-2001.
55. Wingard, J. R., Majhail, N. S., Brazauskas, R., Wang, Z., Sobocinski, K. A. et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29(16): 2230-9.
56. Frangoul, H., Najjar, J., Simmons, J., Domm, J. Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2012; 49(1): 94-103.
57. Kaatsch, P., Grabow, D., Spix, C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2016 (1980-2015). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2016.
58. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: ALL (C91-C95). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. [online]. Stand: 31.07.2019. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.
59. Robert Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: ALL (C91.0). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. [online]. Stand: 31.07.2019. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html) [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.
60. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. Stand: 08.01.2020. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

[Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html](#) [Zugriff: 08.01.2020]. 2020.

61. Katz, A. J., Chia, V. M., Schoonen, W. M., Kelsh, M. A. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015; 26(11): 1627-42.
62. Schrappe, M., Hunger, S. P., Pui, C. H., Saha, V., Gaynon, P. S. et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366(15): 1371-81.
63. Borgmann, A., von Stackelberg, A., Hartmann, R., Ebell, W., Klingebiel, T. et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003; 101(10): 3835-9.
64. Einsiedel, H. G., von Stackelberg, A., Hartmann, R., Fengler, R., Schrappe, M. et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7942-50.
65. Tallen, G., Ratei, R., Mann, G., Kaspers, G., Niggli, F. et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2339-47.
66. Novartis. Excel Tabelle zur Herleitung der Patientenzahlen für die Indikation Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - AWG A. 2019.
67. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. Stand: 07/2019. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2019Bund\\_Juli\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf) [Zugriff: 02.01.2020]. 2019.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patienten mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                             | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|------------------|--|---|
| Tisagenlecleucel <sup>a</sup>  | Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL | Infusion         | Einmalige Gabe   | Ein Tag   |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Daher wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |   |                  |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tisagenlecleucel gehört zu den sogenannten CAR-T-Zell-Therapien. Hierbei werden T-Zellen des Patienten *ex vivo* gentechnisch verändert und anschließend dem Patienten einmalig per Infusion verabreicht (1).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| <b>Bezeichnung der Therapie<br/>(zu bewertendes<br/>Arzneimittel, zweckmäßige<br/>Vergleichstherapie)</b>  | <b>Bezeichnung der<br/>Population bzw.<br/>Patientengruppe</b>              | <b>Behandlungsmodus</b> | <b>Behandlungstage pro<br/>Patient pro Jahr<br/>(ggf. Spanne)</b> |
|--|---|-------------------------|---|
| Tisagenlecleucel <sup>a</sup>  | Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL | Infusion                | Ein Tag   |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Daher wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> |   |                         |   |

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                             | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)<br>(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|----------------------------------|---|
| Tisagenlecleucel <sup>a</sup>  | Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL | Ein Tag  | Eine Infusion                    | Eine Infusion   |
| a: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Daher wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. |   |  |                                  |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgt einmalig per Infusion. Die Menge der per Infusion verabreichten CAR-T-Zellen wird für die Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL gewichtsabhängig bestimmt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 50 kg werden  $0,2$  bis  $0,5 \times 10^6$  CAR-T-Zellen je kg Körpergewicht infundiert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg werden gewichtsunabhängig  $0,1$  bis  $2,5 \times 10^8$  CAR-T-Zellen infundiert (1).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup> | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|---|---|
| Tisagenlecleucel <sup>b</sup>  | 275.000 <sup>c</sup>  | 275.000 <sup>d</sup>  |
| <p>a: Die Anwendung von Tisagenlecleucel erfolgt stationär.</p> <p>b: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p> <p>c: Der Herstellerabgabepreis (HAP) beträgt 275.000 Euro. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tisagenlecleucel nicht durch den Großhandel vertrieben wird.</p> <p>d: Der gesetzliche Herstellerrabatt von 7 % und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tisagenlecleucel nicht an. Kymriah unterliegt in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht.</p> |   |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenabgabepreis entspricht dem Herstellerabgabepreis (HAP) von 275.000 Euro, da Kymriah in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht unterliegt. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tisagenlecleucel nicht durch den Großhandel vertrieben wird. Der gesetzliche Herstellerrabatt von 7 % und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tisagenlecleucel ebenfalls nicht an.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                             | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>a</sup>                            | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |  |
|--|---|---|--|---|--|
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen   |   |   |  |   |  |
| Tisagenlecleucel <sup>b</sup>  | Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL | Leukapherese  | Einmalig vor Herstellung   | Einmalig vor Herstellung  |  |
|  |   | <b>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</b>                                     |  |   |  |
|  |   | Fludarabin  | 1  | 4   |  |
|  |   | Cyclophosphamid   | 1  | 2   |  |
|  |   | <u>ALTERNATIV:</u> <sup>d</sup>   |  |   |  |
|  |   | Cytarabin   | 1  | 2   |  |
|  |   | Etoposid  | 1  | 3   |  |
|  |   | <b>Sonstige Leistungen</b>  |  |   |  |
|  |   | Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) |  |   |  |
|  |   | Fludarabin  | 1  | 4   |  |
|  |   | Cyclophosphamid   | 1  | 2   |  |
|  |   | Cytarabin   | 1  | 2   |  |
|  |   | Etoposid  | 1  | 3   |  |
|  |   | <b>Prämedikation</b>  |  |   |  |
| Paracetamol  | Einmalig vor Infusion   | Einmalig vor Infusion   |  |   |  |
| H1-Antihistaminikum  | Einmalig vor Infusion   | Einmalig vor Infusion   |  |   |  |
| <p>a: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.</p> <p>b: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Daher wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>c: Ein Zyklus zur Lymphozytendepletion vor Gabe von Tisagenlecleucel wird empfohlen, außer die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, <i>White Blood Cell</i>) liegt eine Woche vor der Infusion bei <math>\leq 1.000</math> Zellen / <math>\mu\text{l}</math>.</p> <p>d: Alternative Behandlung: Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach (1).</p> |   |   |  |   |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

## Leukapherese

Vor der Herstellung von Tisagenlecleucel wird eine Leukapherese zur Gewinnung von patienteneigenen T-Zellen durchgeführt. Aus Sicht von Novartis ist die Leukapherese nicht Teil der Herstellung des Arzneimittels; die Leukapherese ist vielmehr Teil einer ärztlichen Behandlung, deren Kosten notwendige GKV-Kosten darstellen.

Dies vor dem Hintergrund, dass die Initiative zur Leukapherese nicht der pharmazeutische Unternehmer ergreift, sondern der behandelnde Arzt. Er stellt die Diagnose und wählt eine Behandlungsmethode, die notwendigerweise mit einer Leukapherese einhergeht. Nicht der pharmazeutische Unternehmer bindet den Arzt bzw. die Klinik und den Patienten in seinen Herstellungsprozess ein, sondern der Arzt bzw. die Klinik den pharmazeutischen Unternehmer in die indizierte Behandlung. Hierbei wird dem pharmazeutischen Unternehmer vom Arzt bzw. der Klinik die Aufgabe zugewiesen, aus einem Leukapheresat ein Arzneimittel für den Patienten herzustellen.

Folglich geht auch der Bewertungsbericht der EMA und des EPAR davon aus, dass die Herstellung von Tisagenlecleucel erst mit dem Entgegennehmen und Auftauen des Leukapheresats beginnt (siehe Bewertungsbericht der EMA vom 28.06.2018 [EMA/CHMP/443047/2018] sowie zur Maßgeblichkeit des EPAR [EuG vom 11.06.2015, T-452/14]).

Die mittels Leukapherese gewonnenen T-Zellen sind nicht Teil der Herstellung des Arzneimittels im Sinne des § 4 Abs. 14 AMG, da sie nicht unverändert für die Herstellung des Arzneimittels weiterverwendet werden können. Vielmehr ist ein weiterer wesentlicher Bearbeitungsschritt – die gentechnische Veränderung dieser T-Zellen – erforderlich, um eine arzneiliche Zweckbestimmung zu erreichen (zum Erfordernis wesentlicher Bearbeitungsschritte sh. BVerwG, Urteil vom 03.03.2011, AZ 3 C 8/10 und die Folgeentscheidung vom 17.08.2017, AZ 3 C 18/15).

Auch die zeitliche Verknüpfung zwischen Leukapherese und nachfolgender Weiterverarbeitung der gewonnenen T-Zellen ist nicht gegeben. Für Tisagenlecleucel wird eingefrorenes Leukapheresat verwendet, das Monate oder Jahre vor der Arzneimittelherstellung gewonnen werden kann. Die Leukapherese kann auch vorsorglich erfolgen z.B., um weitere Therapieoptionen offen zu halten, ohne dass es jemals zur Herstellung von Tisagenlecleucel kommt. Dies ist besonders wichtig, da das therapeutische Feld in der vorliegenden Indikation dynamischen Entwicklungen unterworfen ist. Neue Therapieoptionen (z.B. Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin) führen dazu, dass eine spätere Herstellung von CART Zellen nicht mehr möglich ist. Im Sinne eines vorausschauenden Therapieplans ist es somit erforderlich, eine spätere Behandlung mit CART Zellen mittels einer Reserve-Leukapherese als Handlungsoption zu erhalten. Diese Entscheidung muss der Arzt treffen können unabhängig von der Frage ob er später überhaupt, und wenn bei welchem Hersteller er eine CART Herstellung in Auftrag gibt. Diese Option ist ihm genommen, wenn die Leukapherese durch den Erstattungsprozess in einen unmittelbaren und herstellerbezogenen Zusammenhang gerückt wird.

Zu den vorstehenden Ausführungen vgl. auch das von Novartis vorgelegte Gutachten vom 12. Juni 2019. (2-4)

Die Zuordnung der Leukapherese zur ärztlichen Behandlung begründet zwar eine Vergütungspflicht der Gesetzlichen Krankenversicherung, sie kann jedoch im Rahmen der Verhandlungen gemäß § 130b SGB V bzw. der Vereinbarung eines nutzenangemessenen Preises für Tisagenlecleucel berücksichtigt werden.

### **Chemotherapie zur Lymphozytendepletion**

Zwei bis 14 Tage nach Abschluss der chemotherapeutischen Lymphozytendepletion wird die Infusion mit Tisagenlecleucel empfohlen. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen eines Patienten eine Woche vor der Kymriahinfusion bei  $\leq 1.000$  Zellen /  $\mu\text{l}$  liegt. Vereinfachend wird angenommen, dass die Lymphozytendepletion für alle Patienten erfolgt.

Zur Lymphozytendepletion wird in der Fachinformation von Tisagenlecleucel folgendes Schema (ein Zyklus) empfohlen:

- Fludarabin (30 mg /  $\text{m}^2$  i. v. täglich für vier Tage) und Cyclophosphamid (500 mg /  $\text{m}^2$  i. v. täglich für zwei Tage ab dem Tag der ersten Gabe von Fludarabin).

Bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder Nichtansprechen auf Cyclophosphamid soll folgendes Schema angewendet werden:

- Cytarabin (500 mg /  $\text{m}^2$  i. v. täglich für zwei Tage) und Etoposid (150 mg /  $\text{m}^2$  i. v. täglich für drei Tage ab dem Tag der ersten Gabe von Cytarabin).

Die Dosierung von Fludarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin und Etoposid ist abhängig von der Körperoberfläche des Patienten. Für die Kostenberechnungen wird, entsprechend dem Vorgehen aus den Tragenden Gründen zu Tisagenlecleucel vom 07.03.2019, eine Spanne basierend auf der durchschnittlichen Körperoberfläche von Kindern unter 1 Jahr und der durchschnittlichen Körperoberfläche junger, erwachsener Patienten mit 25 Jahren ermittelt. Die Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen werden aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen. Kinder unter 1 Jahr sind im Durchschnitt 0,67 m groß und 7,6 kg schwer (5). Die Körperoberfläche entspricht gemäß der Formel von Dubois & Dubois  $0,36 \text{ m}^2$ . Die obere Spanne wird aus erwachsenen Patienten im Alter von 25 Jahren gebildet, welche im Mittel 1,75 m groß sind und 74,7 kg wiegen (6). Dementsprechend beträgt die Körperoberfläche  $1,90 \text{ m}^2$ . Die Dosierung und der Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin und Etoposid sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin und Etoposid

| <b>Lymphozyten-depletierende Chemotherapie</b>  | <b>Altersstufe</b>                        | <b>Körperoberfläche (KOF)</b> | <b>Verbrauch pro Gabe</b>                                 | <b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 2, 3 oder 4 Tagen pro Jahr)</b> |
|---|---|-------------------------------|---|---|
| Fludarabin  | Kinder unter 1 Jahr                       | 0,36 m <sup>2</sup>           | 30 mg / m <sup>2</sup> x 0,36 m <sup>2</sup><br>= 10,8 mg | 4 x 10,8 mg = 43,2 mg   |
|   | Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren | 1,90 m <sup>2</sup>           | 30 mg / m <sup>2</sup> x 1,90 m <sup>2</sup><br>= 57 mg   | 4 x 57,0 mg = 228 mg  |
| Fludarabin<br>(Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren)  |   | –                             | 10,8 mg – 57 mg   | 43,2 mg – 228 mg  |
| Cyclophosphamid   | Kinder unter 1 Jahr                       | 0,36 m <sup>2</sup>           | 500 mg / m <sup>2</sup> x 0,36 m <sup>2</sup><br>= 180 mg | 2 x 180 mg = 360 mg   |
|   | Junge erwachsene Patienten mit 25 Jahren  | 1,90 m <sup>2</sup>           | 500 mg / m <sup>2</sup> x 1,90 m <sup>2</sup><br>= 950 mg | 2 x 950 mg = 1.900 mg   |
| Cyclophosphamid<br>(Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren)   |   | –                             | 180 mg – 950 mg   | 360 mg – 1.900 mg   |
| Cytarabin <sup>a</sup>  | Kinder unter 1 Jahr                       | 0,36 m <sup>2</sup>           | 500 mg / m <sup>2</sup> x 0,36 m <sup>2</sup><br>= 180 mg | 2 x 180 mg = 360 mg   |
|   | Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren | 1,90 m <sup>2</sup>           | 500 mg / m <sup>2</sup> x 1,90m <sup>2</sup><br>= 950 mg  | 2 x 950 mg = 1.900 mg   |
| Cytarabin<br>(Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren)   |   | –                             | 180 mg – 950 mg   | 360 mg – 1.900 mg   |
| Etoposid <sup>a</sup>   | Kinder unter 1 Jahr                       | 0,36 m <sup>2</sup>           | 150 mg / m <sup>2</sup> x 0,36 m <sup>2</sup><br>= 54 mg  | 3 x 54 mg = 162 mg  |
|   | Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren | 1,90 m <sup>2</sup>           | 150 mg / m <sup>2</sup> x 1,90 m <sup>2</sup><br>= 285 mg | 3 x 285 mg = 855 mg   |
| Etoposid<br>(Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren)  |   | –                             | 54 mg – 285 mg  | 162 mg – 855 mg   |
| a: Alternative Behandlung: Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach (1). |   |                               |   |   |

*Berechnung der unteren Spanne von Fludarabin:*

$$30 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 0,36 \text{ m}^2 = 10,8 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 10,8 \text{ mg pro Tag} \times 4 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 43,2 \text{ mg pro Jahr}$$

*Berechnung der oberen Spanne von Fludarabin:*

$$30 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 57 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 57 \text{ mg pro Tag} \times 4 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 228 \text{ mg pro Jahr}$$

*Berechnung der unteren Spanne von Cyclophosphamid:*

$$500 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 0,36 \text{ m}^2 = 180 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 180 \text{ mg pro Tag} \times 2 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 360 \text{ mg pro Jahr}$$

*Berechnung der oberen Spanne von Cyclophosphamid:*

$$500 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 950 \text{ mg pro Tag} \times 2 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 1.900 \text{ mg pro Jahr}$$

*Berechnung der unteren Spanne von Cytarabin:*

$$500 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 0,36 \text{ m}^2 = 180 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 180 \text{ mg pro Tag} \times 2 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 360 \text{ mg pro Jahr}$$

*Berechnung der oberen Spanne von Cytarabin:*

$$500 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 950 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 950 \text{ mg pro Tag} \times 2 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 1.900 \text{ mg pro Jahr}$$

*Berechnung der unteren Spanne von Etoposid:*

$$150 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 0,36 \text{ m}^2 = 54 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 54 \text{ mg pro Tag} \times 3 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 162 \text{ mg pro Jahr}$$

*Berechnung der oberen Spanne von Etoposid:*

$$150 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 285 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 285 \text{ mg pro Tag} \times 3 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 855 \text{ mg pro Jahr}$$

Des Weiteren wird zur Prävention möglicher Infusionsreaktionen eine Prämedikation mit Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum wie Diphenhydramin etwa 30 bis 60 Minuten vor Infusion empfohlen.

Zwei bis 14 Tage nach Abschluss der chemotherapeutischen Lymphozytendepletion wird die Infusion mit Tisagenlecleucel empfohlen. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen eines Patienten eine Woche vor der Kymriah Infusion- bei  $\leq 1.000$  Zellen /  $\mu\text{l}$  liegt. Vereinfachend wird angenommen, dass die Lymphozytendepletion für alle Patienten erfolgt.

Im Falle von Tisagenlecleucel fallen sonstige GKV-Leistungen aufgrund der parenteralen Applikation an. Gemäß Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 01.10.2015) wird ein Zuschlag von 81,00 € für die Herstellung Zytostatika-haltiger, parenteraler Zubereitungen berechnet (7).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung   | Kosten pro Leistung in Euro  |
|---|--|
| <b>Leukapherese</b>   |  |
| Möglichkeit 1<br>(stationär)  | 3.839,92–11.727,39   |
| Möglichkeit 2<br>Leukapherese (ambulant)  | Keine veröffentlichten Daten vorhanden   |
| <b>Lymphozytendepletierende Chemotherapie (LC) und Infusion mit Tisagenlecleucel</b>  |  |
| Möglichkeit 1<br>LC ambulant<br>Infusion <sup>a</sup> stationär<br>Fludarabin + Cyclophosphamid   | Untere Spanne <sup>b</sup> :<br>LC ambulant: 484,78 (445,60 + 39,18)<br>Infusion stationär: 3.656,53<br><b>Insgesamt: 4.140,31</b> |
|   | Obere Spanne <sup>c</sup> :<br>LC ambulant: 945,22 (891,20 + 54,02)<br>Infusion stationär: 3.656,53<br><b>Insgesamt: 4.601,75</b>  |
| Möglichkeit 1<br>LC ambulant<br>Infusion <sup>a</sup> stationär<br>Cytarabin + Etoposid <sup>d</sup>  | Untere Spanne <sup>b</sup> :<br>LC ambulant: 160,68 (32,16 + 128,52)<br>Infusion stationär: 3.656,53<br><b>Insgesamt: 3.817,21</b> |
|   | Obere Spanne <sup>c</sup> :<br>LC ambulant: 439,22 (81,20 + 358,02)<br>Infusion stationär: 3.656,53<br><b>Insgesamt: 4.095,75</b>  |
| Möglichkeit 2<br>LC und Infusion <sup>a</sup> in einem stationären Aufenthalt   | 10.144,06  |
| Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung  | 81,00  |
| <p>a: Anfallende DRG (Diagnosis Related Groups) bei der Infusion beinhalten Kosten von Paracetamol und H1-Antihistaminikum.</p> <p>b: Untere Spanne: Kinder unter 1 Jahr</p> <p>c: Obere Spanne: Junge, erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren</p> <p>d: Alternative Behandlung: Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach (1).</p> |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

## Leukapherese

Die Leukapherese für Tisagenlecleucel kann je nach gesundheitlichem Zustand des Patienten ambulant oder stationär durchgeführt werden.

### *Möglichkeit 1: stationäre Leukapherese*

Leukapheresen werden auch für Stammzelltransplantationen (SZT) durchgeführt. Für den Fall, dass die Leukapherese hierfür stationär erfolgt, existieren OPS-Codes (5-410.10 Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation und von peripheren Blutzellen zur Transfusion, Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut, Zur Eigenspende) und passende DRGs (z. B. A42B – Stammzellentnahme bei Eigenspender, Alter < 16 Jahre oder ohne schwerste CC und A42C – Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation). Diese sind jedoch basierend auf spezifischen Erlösen und Verweildauern für Stammzelltransplantations-Patienten berechnet worden. Demnach kann derzeit die Leukapherese für Tisagenlecleucel nicht über diese DRG abgerechnet werden.

Ein Änderungsvorschlag, der die Abrechnung der Leukapherese bei CAR-T-Therapien ermöglicht, wurde von der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) beim DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) im Februar 2018 eingereicht (8). Entsprechend dem OPS-Vorschlag wurde im OPS-Katalog 2020 die Entnahme von peripheren T-Lymphozyten zur Herstellung von CAR-T Zellen ergänzt (9):

5-410.3      Periphere Blutzellen, Lymphozyten

- .30      Autogen, T-Zellen zur Ex-vivo-Kultur und tumorspezifischen In-vitro-Aufbereitung, Inkl.: Entnahme von T-Zellen zur Herstellung von CAR-T – Zellen.

Der Code 5-410.30 ist, entsprechend dem G-DRG-Definitionsbandbuch, gegenwärtig jedoch nicht gruppierungsrelevant, d. h. er löst noch keine spezifische DRG aus, sondern resultiert in der Basis-DRG R63I. Eine entsprechende Anpassung dieser DRG an die Kosten für die Behandlung mit Tisagenlecleucel, d. h. Neugewichtung, bzw. die Implementation einer neuen DRG ist aber nicht vor 2020 / 2021 zu erwarten. Insofern lässt sich auch keine Aussage darüber treffen, inwieweit die Erlöse der Basis-DRG (R63I) kostendeckend sind. Für die Kosteneinschätzung werden deshalb näherungsweise die mittleren Verweildauern und die entsprechenden Erlöse der DRG A42B und A42C (Leukapherese der SZT) angenommen. Weiterhin ist zu beachten, dass zum 01.01.2020 die Ausgliederung der Pflegekosten aus den DRG stattgefunden hat. Die Pflegekosten werden nach Pflegeaufwand pro Patient pro Tag vergütet. Basis bildet eine Pflegebewertungsrelation, die mit einer Pauschale von 146,55 Euro multipliziert wird. Aufgrund dessen werden im Folgenden zum einen die Erlöse für die aDRG angegeben. Zum anderen erfolgt die Angabe des Gesamterlöses, bestehend aus dem aDRG-Entgelt, dem Pflege-Entgelt und eventuellen Zuschlägen, unter Angabe der angenommenen Verweildauer.

- A42B – Stammzellentnahme bei Eigenspender, Alter < 16 Jahre oder ohne schwerste CC:
  - aDRG-Entgelt: 9.246,89 Euro. (bei einem Bundesbasisfallwert 2020). Mittlere Verweildauer: 11,2 Tage.
  - Untere und obere Grenzverweildauer: 4 bis 25 Tage.
  - Gesamt DRG-Entgelt: 11.727,39 Euro (Annahme: Verweildauer 10 Tage)
  
- A42C – Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation:
  - aDRG-Entgelt: 3.182,87 Euro (bei einem Bundesbasisfallwert 2020).
  - Mittlere Verweildauer: 4,7 Tage.
  - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 9 Tage.
  - Gesamt DRG-Entgelt: 3.839,92 Euro (Annahme: Verweildauer 5 Tage)

Informationen zu den Erlösen und Verweildauern wurden aus dem Fallpauschalen-Katalog 2020 und dem Webgrouper des Universitätsklinikums Münster entnommen (10, 11).

#### *Möglichkeit 2: Ambulante Leukapherese*

Derzeit gibt es keine EBM-Ziffern für eine ambulante Abrechnung der Leukapherese. Im Fall von Leukapheresen, die für eine Stammzellentnahme durchgeführt werden, werden oft Tagespauschalen zwischen Krankenhaus und Krankenkasse verhandelt. Je nach Formulierung des Vertrags könnten diese für die Abrechnung von Tisagenlecleucel eingesetzt werden. Tagespauschalen sind individuell verhandelt und werden nicht veröffentlicht.

#### **Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Infusion von Tisagenlecleucel**

Vor der Infusion wird laut Fachinformation die Verabreichung folgender lymphozyten-depletierende Chemotherapie empfohlen:

- Fludarabin (täglich 30 mg / m<sup>2</sup> i. v. über vier Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg / m<sup>2</sup> intravenös über zwei Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder Nichtansprechen auf Cyclophosphamid soll folgendes Schema angewendet werden:

- Cytarabin (500 mg / m<sup>2</sup> i. v. täglich für zwei Tage) und Etoposid (150 mg / m<sup>2</sup> i. v. täglich für drei Tage ab dem Tag der ersten Gabe von Cytarabin).

Vor der Infusion von Tisagenlecleucel wird eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen, sofern die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, *White Blood Cell*) eine Woche vor der Infusion nicht bei  $\leq 1.000$  Zellen /  $\mu\text{l}$  liegt (1).

Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Infusion mit Kymriah 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. (1). Diese kann

entweder ambulant oder stationär verabreicht werden. Demnach ergeben sich für die lymphozytendepletierende Chemotherapie und die Infusion folgende Szenarien:

- 1) Ambulante Verabreichung der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und stationäre Aufnahme für die Infusion von Tisagenlecleucel (LC ambulant, Infusion stationär).
- 2) Stationäre Aufnahme für die lymphozytendepletierende Chemotherapie und Gabe von Tisagenlecleucel in einem Aufenthalt (LC und Infusion in einem stationären Aufenthalt).

Beide Möglichkeiten werden im Folgenden dargestellt:

*Möglichkeit 1: LC ambulant und Infusion stationär*

Für die ambulante Behandlung mit Fludarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin und Etoposid fallen bei Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungen und Berücksichtigung von Verwurf (Annahme: Injektionsflasche wird nach jedem Tag verworfen) folgende Arzneimittelkosten an:

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

|  | <b>Kosten pro Packung<br/>(Apothekenabgabepreis in Euro<br/>nach Wirkstärke, Darreichungs-<br/>form und Packungsgröße, für<br/>nichtmedikamentöse<br/>Behandlungen Angaben zu deren<br/>Vergütung aus GKV-Perspektive)</b> | <b>Kosten<br/>nach Abzug<br/>gesetzlich<br/>vorge-<br/>schriebener<br/>Rabatte in<br/>Euro</b> | <b>Anzahl der<br/>Packungen<br/>pro Jahr<sup>a</sup></b> | <b>Jahrestherapie-<br/>kosten in Euro<sup>a</sup></b> |
|--|--|--|--|---|
| Fludarabin   | 50 mg FLUDARABIN Accord<br>Konzentration zur Herstellung einer<br>Injektionslösung Packung zu 1 Stück<br>118,26 <sup>b</sup>   | 111,40   | 4 <sup>c</sup> 8 <sup>d</sup>                            | 445,60 – 891,20                                       |
| Cyclophosphamid<br>(Kinder unter<br>1 Jahr)                          | 500 mg ENDOXAN Pulver zur<br>Herstellung einer Injektionslösung<br>Packung zu 1 Stück<br>22,86 <sup>b</sup>  | 19,59  | 2  | 39,18   |
| Cyclophosphamid<br>(Junge, erwachsene<br>Patienten mit 25<br>Jahren) | 1.000 mg ENDOXAN Pulver zur<br>Herstellung einer Injektionslösung<br>Packung zu 1 Stück<br>29,82 <sup>b</sup>  | 27,01  | 2  | 54,02   |
| Cytarabin<br>(Kinder unter<br>1 Jahr)                                | ARA CELL 40 mg Injektionslösung<br>35,07   | 32,16 für<br>10 Stück  | 1  | 32,16   |

|  | <b>Kosten pro Packung<br/>(Apothekenabgabepreis in Euro<br/>nach Wirkstärke, Darreichungs-<br/>form und Packungsgröße, für<br/>nichtmedikamentöse<br/>Behandlungen Angaben zu deren<br/>Vergütung aus GKV-Perspektive)</b> | <b>Kosten<br/>nach Abzug<br/>gesetzlich<br/>vorge-<br/>schriebener<br/>Rabatte in<br/>Euro</b> | <b>Anzahl der<br/>Packungen<br/>pro Jahr<sup>a</sup></b> | <b>Jahrestherapie-<br/>kosten in Euro<sup>a</sup></b> |
|--|--|--|--|---|
| Cytarabin<br>(Junge, erwachsene<br>Patienten mit 25<br>Jahren) | 1.000 mg CYTARABIN Accord<br>Injektions- / Infusionslösung<br>43,93  | 40,60  | 2  | 81,20   |
| Etoposid<br>(Kinder unter<br>1 Jahr)                           | 100 mg HEXAL Infusionslösungs-<br>konzentrat<br>46,28  | 42,84  | 3  | 128,52  |
| Etoposid<br>(Junge, erwachsene<br>Patienten mit 25<br>Jahren)  | 100 mg HEXAL Infusionslösungs-<br>konzentrat<br>46,28 PLUS<br>200 mg HEXAL Infusionslösungs-<br>konzentrat<br>81,62  | 42,84 +<br>76,50   | 3  | 358,02  |

a: Fludarabin und Cyclophosphamid werden nur vor Infusion verabreicht; der Verbrauch an Packungen und die Jahrestherapiekosten beziehen sich nur auf diese Anwendung (Herleitung der Jahrestherapiekosten siehe (12)).

b: Zur Berechnung der Kosten der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion werden die wirtschaftlichsten Packungen von Fludarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin und Etoposid herangezogen (Arzneimittelkosten für Fludarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin und Etoposid gemäß Lauer-Taxe; Stand: 01. März 2020) (13-19). Fludarabin und Cyclophosphamid werden in Abhängigkeit der Körperoberfläche dosiert. Es wurde hierfür ein Durchschnittsgewicht ermittelt. Für junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren werden das Durchschnittsgewicht (74,7 kg) und die durchschnittliche Körpergröße (1,75 m) gemäß den Angaben des Bundesgesundheitsamts für Statistik herangezogen. Aus diesen Angaben ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (6).

Nach der Infusion von Tisagenlecleucel sollten sich Patienten laut Fachinformation mindestens vier Wochen in der Nähe des Krankenhauses aufhalten. In den ersten zehn Tagen nach der Infusion sollten Patienten täglich auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden (1). Auf Grund der möglichen Nebenwirkungen, insbesondere des Zytokin-Freisetzungssyndroms, sollten laut Fachinformation Ärzte eine Hospitalisierung während der ersten zehn Tage nach der Infusion in Betracht ziehen (1). Für die Kostenberechnung wird daher eine zehntägige stationäre Aufnahme angenommen.

Aufgrund des Fehlens passender OPS-Codes oder DRGs für die Infusion von CAR-T-Zellen wurde von der DGHO ein Antrag beim DIMDI gestellt (8). Entsprechend des Vorschlags wurden im OPS-Katalog 2020 Codes für die Transfusion von CAR-T-Leukozyten ergänzt (9):

8-802 Transfusion von Leukozyten

8-802.2 Lymphozyten, 1-5 TE

.24 Mit tumorspezifischer In-vitro-Aufbereitung, mit gentechnischer In-vitro-Aufbereitung inkl.: CAR-T-Zellen

8-802.3 Lymphozyten, mehr als 5 TE

.34 Mit tumorspezifischer In-vitro-Aufbereitung, mit gentechnischer In-vitro-Aufbereitung inkl.: CAR-T-Zellen

Anders als bei der Leukapherese können die DRGs für die Stammzelltransfusion nicht als Approximation für Tisagenlecleucel herangezogen werden. Die anfallenden Kosten, auf denen Erlöse und Verweildauern der DRG basieren, können stark abweichen, da sich eine Stammzelltransplantation und die damit assoziierten möglichen Nebenwirkungen von der Gabe von Tisagenlecleucel sehr unterscheiden.

Bei Verwendung des ICD-10 Codes (C91.00) als Hauptdiagnose, ohne Kodierung eines OPS, wird, ohne Kodierung schwerwiegender Komplikationen, die DRG R63I ausgelöst: Andere akute Leukämie ohne Dialyse, ohne Sepsis, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne äußerst schwere CC.

- aDRG-Entgelt: 2.575,73 Euro (bei Bundesbasisfallwert von 2020). Mittlere Verweildauer: 4,7 Tage.
- Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 10 Tage.
- Gesamt DRG-Entgelt: 3.656,53 Euro (Annahme: Verweildauer 5 Tage)

Somit betragen die minimalen Kosten für die lymphozytendepletierende Chemotherapie zzgl. der Kosten für die Infusion (exklusive der Kosten von Tisagenlecleucel) 4.140,31 Euro (untere Spanne: 445,60 + 39,18 + 3.656,53) und die maximalen Kosten 4.601,75 Euro (obere Spanne: 891,20 + 54,02 + 3.656,53).

#### *Möglichkeit 2: LC und Infusion in einem stationären Aufenthalt*

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollte laut Fachinformation zwei bis 14 Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel abgeschlossen sein. Falls Patienten in einem Aufenthalt LC und Infusion bekommen, werden sie kurz vor der Infusion aufgenommen. Für die Abschätzung der Kosten wird angenommen, dass Patienten im Schnitt bis zu sieben Tage vor Infusion stationär aufgenommen werden und einschließlich der Zeit für die Gabe von Tisagenlecleucel im Krankenhaus verbleiben. Nach der Infusion sollten sich Patienten laut Fachinformation mindestens bis vier Wochen in der Nähe des Krankenhauses aufhalten.

Auf Grund der möglichen Nebenwirkungen, insbesondere der Immunabwehrreaktion (Zytokin-Freisetzungssyndrom), sollten laut Fachinformation Ärzte eine Hospitalisierung während der ersten zehn Tage nach der Infusion in Betracht ziehen (1). Für die Kostenberechnung wird daher eine zehntägige stationäre Aufnahme angenommen. Es wird demnach angenommen, dass Patienten sieben Tage vor Infusion stationär aufgenommen werden und bis zehn Tage nach Infusion (insgesamt 17 Tage) stationär verbleiben.

Bei Verwendung des ICD-10 Codes (C91.00) als Hauptdiagnose, sowie Kodierung eines der nachfolgenden OPS,

- 8-543.41: Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie: 4 Tage:  
1 Medikament,
- 8-543.21: Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie: 2 Tage:  
1 Medikament,

wird, ohne Kodierung schwerwiegender Komplikationen, die DRG R63I ausgelöst: Andere akute Leukämie ohne Dialyse, ohne Sepsis, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne äußerst schwere CC.

- R63I: Andere akute Leukämie ohne Dialyse, ohne Sepsis, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne äußerst schwere CC.
  - aDRG-Entgelt: 2.575,73 Euro (bei Bundesbasisfallwert von 2020). Mittlere Verweildauer: 4,7 Tage.
  - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 10 Tage (Zuschlag ab Tag 11).
  - Zuschlag ab Tag 11: 551,94 Euro pro Tag.
  - Gesamt DRG-Entgelt: 10.144,06 Euro (Annahme: Verweildauer von 17 Tagen).

Als Verweildauer der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten werden sieben Tage vor Infusion plus zehn Tage nach Infusion angenommen (insgesamt 17 Tage). Somit wäre die obere Grenzverweildauer um sieben Tage überschritten ( $17 - 10 = 7$ ). Der Erlöszuschlag wird auf Basis der Bewertungsrelation pro Tag der Überschreitung der oberen Grenzverweildauer für R63I (0,150) wie folgt berechnet (7):

Der Zuschlag wird auf Basis der Zuschlagsbewertungsrelation für R63I (0,150) wie folgt berechnet.

- Bundesbasisfallwert 2020 (3.679,62 Euro)  $\times$  Bewertungsrelation (0,150)  $\times$  Überschrittene Tage (7) = 3.863,60 Euro.

Somit betragen die Kosten für die lymphozytendepletierende Chemotherapie zzgl. der Kosten für die Infusion (exklusive der Kosten für Tisagenlecleucel) in einem Aufenthalt 10.144,06 Euro (2.575,73 Euro + 3.863,60 Euro + 3.674,72).

Die Kosten für die Anwendung von Paracetamol und einem H1-Antihistaminikum sind in der DRG enthalten.

Gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird ein Zuschlag von 81,00 € für die Herstellung von Zytostatika-haltiger, parenteraler Zubereitungen als sonstige GKV-Leistung berechnet (7).

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                             | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>a</sup>  | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |  |                            |
|--|---|---|---|--|----------------------------|
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen   |   |   |   |  |                            |
| Tisagenlecleucel <sup>b</sup>  | Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL | Leukapherese  | 3.839,92–11.727,39                        |  |                            |
|  |   | <b>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Infusion</b>  |   |  |                            |
|  |   | Fludarabin<br>Cyclophosphamid   | Untere Spanne <sup>e</sup> :              |  | <b>4.140,31</b>            |
|  |   |   | Obere Spanne <sup>f</sup> :               |  | <b>4.601,75</b>            |
|  |   | <u>ALTERNATIV:</u> <sup>d</sup><br>Cytarabin<br>Etoposid  | Untere Spanne <sup>e</sup> :              |  | <b>3.817,21</b>            |
|  |   |   | Obere Spanne <sup>f</sup> :               |  | <b>4.095,75</b>            |
|  |   | <b>Sonstige Leistungen</b><br>Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) |   |  |                            |
|  |   | Fludarabin  |   |  | 324                        |
|  |   | Cyclophosphamid   |   |  | 162                        |
|  |   | <i>Summe</i>  |   |  | <i>486</i>                 |
|  |   | Cytarabin   |   |  | 162                        |
|  |   | Etoposid  |   |  | 243                        |
|  |   | <i>Summe</i>  |   |  | <i>405</i>                 |
|  |   | <b>Spanne der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen</b>   |   |  | <b>3.817,21 – 4.601,75</b> |
| <b>Spanne der sonstigen GKV-Leistungen</b>   |   |   | <b>405 – 486</b>                          |  |                            |
| <b>Prämedikation</b>   |   |   |   |  |                            |
| Paracetamol  |   |   | Keine zusätzlichen Kosten                 |  |                            |
| H1-Antihistaminikum  |   |   | Keine zusätzlichen Kosten                 |  |                            |

|  |  |   |                      |
|--|--|---|----------------------|
|  |  | <b>Spanne aller zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen</b> | 7.657,13 – 16.329,14 |
|  |  | <b>Spanne aller sonstigen GKV-Leistungen</b>              | 405 – 486            |

- a: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.
- b: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.
- c: Ein Zyklus zur Lymphozytendepletion vor Gabe von Tisagenlecleucel wird empfohlen, außer die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, *White Blood Cell*) liegt eine Woche vor der Infusion bei  $\leq 1.000$  Zellen /  $\mu\text{l}$ .
- d: Alternative Behandlung: Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach (1).
- e: Untere Spanne: Kinder unter 1 Jahr
- f: Obere Spanne: Junge, erwachsene Patienten

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe                             | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € <sup>a,b</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € <sup>a,b</sup> | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|--|---|--|
| Tisagenlecleucel <sup>c</sup>  | Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL | Arzneimittel:<br>275.000                     | 7.657,13 – 16.329,14   | 405 – 486   | 283.062,13 – 291.815,14                  |
| <p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.</p> <p>c: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p> <p>Quelle zur Berechnung: (12)</p> |   |  |  |   |  |

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Da Tisagenlecleucel nur einmalig angewendet wird, sind Therapieabbrüche bei der Ermittlung der Versorgungsanteile nicht zu berücksichtigen. Als Kontraindikation ist lediglich eine bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe benannt. Ebenso soll Tisagenlecleucel nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden. Der Anteil der Patienten, auf den dies zutrifft, wird für die Ermittlung der Versorgungsanteile als vernachlässigbar betrachtet.

Tisagenlecleucel ist ein neuartiger Behandlungsansatz und die erste zugelassene Therapie dieser Art. Patienten innerhalb des relevanten Anwendungsgebiets galten vor der Einführung der CAR-T Therapien als austherapiert. Aufgrund der Neuartigkeit der Behandlung und der geringen Patientenzahlen kann derzeit noch keine zuverlässige Abschätzung eines Versorgungsanteils erfolgen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der Neuartigkeit der Therapie kann der Versorgungsanteil derzeit nicht präzise abgeschätzt werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Informationen, die für den Abschnitt 3.3 herangezogen wurden, stammen aus Fachinformationen zu Arzneimitteln, aus öffentlichen Berichten und Datenbanken. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgte gezielt und strukturiert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Europharm Limited. Kymriah® 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. Stand: 09/2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 08.01.2020]. 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report PROVENGE [online]. Stand: 27.06.2013. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/provenge-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/provenge-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Zugriff: 11.02.2020]. 2013.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Kymriah. EMA/485563/2018 [online]. Stand: 28.06.2018. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Zugriff: 08.01.2020]. 2018.
4. PARTNER, P. B. GUTACHTEN zu KYMRIAH - Kosten für Leukapherese. Stand: 12.06.2019. 2019.
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. Stand: 2017. URL: <http://www.gbe-bund.de/> [Zugriff: 09.07.2019]. 2017.
6. Destatis. Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. Stand: 2018. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4) [Zugriff: 04.07.2019]. 2018.
7. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen i. d. F. des rechtskräftigen Schiedsspruches vom 19.01.2018 (Stand 31.01.2018) – gültig mit Wirkung ab dem 01.02.2018 – [online]. Stand: 31.01.2018. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe\\_Anlage\\_3\\_idF\\_des\\_rechtskraeftigen\\_Schiedsspruches\\_31.01.2018.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Anlage_3_idF_des_rechtskraeftigen_Schiedsspruches_31.01.2018.pdf) [Zugriff: 08.01.2020]. 2018.
8. DIMDI. Änderungsvorschlag für den OPS 2019 - Etablierung eines Kodes für Entnahme und Gabe von CAR-T-Zellen [online]. Stand: 28.02.2018. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorschlaege/vorschlaege2019/259-cart-zellen.pdf> [Zugriff: 27.06.2019]. 2018.
9. DIMDI. OPS Version 2020. Systematisches Verzeichnis [online]. Stand: 18.10.2019. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/version2020/ops2020syst-pdf.zip> [Zugriff: 13.02.2020]. 2019.
10. DRG-Research-Group. Webgrouper DRG-Research-Group [online]. URL: <https://www.drg-research->

[group.de/index.php?option=com\\_webgrouper&Itemid=107&view=webgrouper](http://group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=107&view=webgrouper) [Zugriff: 08.01.2020]. 2020.

11. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalenkatalog 2020 [online]. Stand: 08.01.2020. URL: <https://www.g-drg.de/G-DRG-System-2020/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog-2020> [Zugriff: 08.01.2020]. 2020.

12. Novartis. Excel Tabelle zur Herleitung der Jahrestherapiekosten für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Tisagenlecleucel - AWG A. 2020.

13. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ARA CELL 40 mg Injektion 10X1X2 ml [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 27.02.2020]. 2020.

14. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu CYTARABIN Accord 1000 mg Injektions-/Infusionslösung 1 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 27.02.2020]. 2020.

15. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 1 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 27.02.2020]. 2020.

16. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ENDOXAN 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 1 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 27.02.2020]. 2020.

17. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ETOPOSID 100 mg HEXAL Infusionslösungskonzentrat 1 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 27.02.2020]. 2020.

18. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu ETOPOSID 200 mg HEXAL Infusionslösungskonzentrat 1 St [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 27.02.2020]. 2020.

19. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung 1X2 ml [online]. Stand: 01.03.2020. URL: <https://www.lauer-fischer.de> [Zugriff: 27.02.2020]. 2020.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation von Tisagenlecleucel (Kymriah®) (1) sowie dem *Risk-Management-Plan* RMP (2) bzw. den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Tisagenlecleucel entnommen.

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

„Kymriah muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Kymriah und das Management von Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, geschult ist.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur**

Vor der Infusion müssen mindestens vier Dosen Tocilizumab zur Anwendung beim Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) und eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Kymriah ist nur zur autologen Anwendung bestimmt. Die Herstellung und die Freigabe von Kymriah dauern im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen.

#### Dosierung

##### *Dosierung bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL*

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg: 0,2 bis 5 x 10<sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen / kg Körpergewicht
- Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg: 0,1 bis 2,5 x 10<sup>8</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Dosierung bei erwachsenen DLBCL-Patienten

- 0,6 bis  $6 \times 10^8$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Konditionierung vor der Behandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Vor der Infusion von Kymriah wird eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen, außer die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, *White Blood Cell*) liegt eine Woche vor der Infusion bei  $\leq 1.000$  Zellen /  $\mu\text{l}$ .

Es wird empfohlen, die Infusion mit Kymriah 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Vor Einleitung der Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von Kymriah bestätigt sein. Wenn es zwischen dem Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion zu einer Verzögerung von mehr als 4 Wochen kommt und die WBC-Anzahl bei  $> 1.000$  Zellen /  $\mu\text{l}$  liegt, sollte der Patient vor der Anwendung von Kymriah erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden.

B-Zell-ALL

Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion folgendes Behandlungsschema anzuwenden:

- Fludarabin (täglich 30 mg /  $\text{m}^2$  intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg /  $\text{m}^2$  intravenös über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen:

- Cytarabin (täglich 500 mg /  $\text{m}^2$  intravenös über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg /  $\text{m}^2$  intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).

DLBCL

Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion folgendes Behandlungsschema anzuwenden:

- Fludarabin (täglich 25 mg /  $\text{m}^2$  intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg /  $\text{m}^2$  intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen:

- Bendamustin (täglich 90 mg /  $\text{m}^2$  intravenös über 2 Tage).

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) eines Patienten eine Woche vor der Kymriah-Infusion bei  $\leq 1.000$  Zellen /  $\mu\text{l}$  liegt.

### Prämedikation

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H<sub>1</sub>-Antihistaminikum zu geben. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall.

### Klinische Beurteilung vor der Infusion

Die Behandlung mit Kymriah sollte bei bestimmten Risikopatienten aufgeschoben werden.

### Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen / Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und / oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen.
- Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

### Besondere Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche

*B-Zell-ALL*: Es wurden keine formalen Studien bei Kindern unter 3 Jahren durchgeführt.  
*DLBCL*: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Ältere Patienten

*B-Zell-ALL*: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel für diese Patientengruppe sind nicht erwiesen.

*DLBCL*: Für Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten, die seropositiv für Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) sind

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf aktive HBV, HCV oder HIV. Daher wird Leukapheresat von diesen Patienten nicht für die Herstellung von Kymriah akzeptiert.

Art der Anwendung

Kymriah darf nur intravenös angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung und der Verabreichung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte menschliche Blutzellen. Das medizinische Fachpersonal, das mit Kymriah umgeht, sollte daher angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung für die Infusion

Vor der Infusion von Kymriah muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den maßgeblichen patientenspezifischen Angaben auf dem / den Infusionsbeutel(n) übereinstimmt.

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Bitte beachten Sie die Angaben in Abschnitt 6.6 zur Kontrolle und dem Auftauen des Infusionsbeutels. Die Infusionsstartzeit muss im Voraus festgelegt werden, damit mit dem Auftauen so begonnen werden kann, dass Kymriah zur Verfügung steht, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Sobald Kymriah aufgetaut ist und Raumtemperatur (20 C bis 25°C) erreicht hat, sollte es innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute gegeben werden. Der gesamte Inhalt des / der Infusionsbeutel(s) ist zu infundieren. Der Schlauch sollte mit Kochsalzlösung zur Injektion (9 mg / ml; 0,9 %) vor der Infusion luftfrei befüllt und nach der Infusion gespült werden. Nach der Infusion des vollständigen Volumens von Kymriah sollte der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Kochsalzlösung zur Injektion (9 mg / ml; 0,9 %) nachgespült werden (*back priming*) um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Nachfolgend werden nur Ereignisse beschrieben, die laut RMP besondere risikominimierende Maßnahmen erfordern. Zu weiteren Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen wird auf die Fachinformation verwiesen.

### Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Wegen der Risiken bei einer Behandlung mit Kymriah sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn für einen Patienten eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- Noch andauernde, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere pulmonale Nebenwirkungen, kardiale Nebenwirkungen oder Hypotonie) aufgrund vorangegangener Chemotherapien.
- Aktive unkontrollierte Infektion.
- Aktive Graft-versus-Host-Reaktion (Graft-versus-Host Disease, GvHD)
- Klinisch signifikante Verschlechterung der Leukämielast oder des Lymphoms nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

### Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit Kymriah behandelte Patienten dürfen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

### Leukämie oder Lymphom mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)

Bei Patienten mit aktiver ZNS-Leukämie und aktivem ZNS-Lymphom liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Anwendung von Kymriah vor. Daher ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Kymriah bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.

### Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). In nahezu allen Fällen trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom zwischen 1 und 10 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms lag bei 7 Tagen.

Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Enzephalopathie, Dyspnoe, Tachypnoe und Hypoxie. Zusätzliche Nebenwirkungen, die die Organsysteme betreffen, wurden beobachtet, darunter vorübergehende Herzinsuffizienz und Arrhythmie, Niereninsuffizienz, erhöhte Serumkonzentration von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) und

Bilirubin. In einigen Fällen wurde im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms über disseminierte intravasale Gerinnung (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) mit niedrigen Fibrinogenspiegeln, Kapillarlecksyndrom (*Capillary Leak Syndrome*, CLS) und hämophagozytische Lymphohistiozytose / Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH / MAS) berichtet. Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse, einschließlich Fieber, zu überwachen.

Risikofaktoren für ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL sind eine vor der Infusion bestehende hohe Tumorlast, unkontrollierte oder schnell zunehmende Tumorlast nach Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion, aktive Infektion und früh nach der Infusion von Kymriah einsetzendes Fieber oder Zytokin-Freisetzungssyndrom. Die Risikofaktoren zur Entstehung eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms bei erwachsenen DLBCL-Patienten sind nicht bekannt.

Bei allen Indikationen sollte eine entsprechende prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen vorgenommen und ein vollständiger Rückgang aller bestehender Infektionen sichergestellt werden. Auch im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms können Infektionen auftreten und das Risiko für ein tödlich verlaufendes Ereignis erhöhen.

#### Behandlung des Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Die Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgt ausschließlich anhand der klinischen Ausprägung und entsprechend des in Tabelle 1 aufgeführten Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom. Bei mittelschwerem oder schwerem Zytokin-Freisetzungssyndrom, das auf Kymriah zurückzuführen war, wurde eine gegen IL-6 gerichtete Therapie wie Tocilizumab angewendet. Mindestens vier Dosen Tocilizumab müssen vor der Infusion von Kymriah für eine mögliche Anwendung vor Ort verfügbar sein. Kortikosteroide können in lebensbedrohlichen Notfällen angewendet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden expandiert Tisagenlecleucel weiter und bleibt nach der Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden erhalten. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten nach intensivmedizinischen Standards betreut und Maßnahmen wie eine Echokardiographie sollten in Betracht gezogen werden. Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung eines Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms nicht empfohlen.

Tabelle 3-19: Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom

| <b>Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms</b>   | <b>Behandlung</b>   |
|---|---|
| <p><b>Prodromalsyndrom:</b><br/>Leichtes Fieber, Müdigkeit, Anorexie</p>  | <p>Beobachtung; Ausschluss einer Infektion; Gabe von Antibiotika gemäß nationaler Leitlinien, falls neutropenisch; symptomatische Unterstützung.</p>  |
| <p><b>Zytokin-Freisetzungssyndrom, das eine geringe Intervention erforderlich macht – eines oder mehrere der folgenden Symptome:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohes Fieber</li> <li>• Hypoxie</li> <li>• Leichte Hypotonie</li> </ul>   | <p>Falls erforderlich, Gabe von Antipyretika, Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder niedrigdosierte Vasopressoren.</p>  |
| <p><b>Zytokin-Freisetzungssyndrom, das eine moderate bis aggressive Intervention erforderlich macht – eines oder mehrere der folgenden Symptome:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämodynamische Instabilität trotz intravenös gegebener Flüssigkeiten und vasopressorischer Unterstützung</li> <li>• Zunehmende Atemnot einschließlich pulmonaler Infiltration, erhöhtem Sauerstoffbedarf einschließlich High-Flow-Sauerstofftherapie und/oder Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung</li> <li>• Rasche Verschlechterung des klinischen Zustands</li> </ul> | <p>Falls erforderlich, Gabe von hochdosierten oder multiplen Vasopressoren, Sauerstoff, mechanische Beatmung und / oder weitere unterstützende Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gabe von Tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientengewicht unter 30 kg: 12 mg / kg intravenös über 1 Stunde</li> <li>- Patientengewicht ab 30 kg: 8 mg / kg intravenös über 1 Stunde (Höchstdosis 800 mg)</li> </ul> </li> </ul> <p>Falls keine klinische Verbesserung auftritt, gegebenenfalls Wiederholung der Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden.</p> <p>Wenn auf die zweite Dosis von Tocilizumab kein Ansprechen beobachtet wird, kann eine dritte Dosis Tocilizumab oder eine alternative Methode zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms in Betracht gezogen werden. Maximal können 4 Dosen Tocilizumab gegeben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei ausbleibender klinischer Verbesserung innerhalb von 12 bis 18 Stunden nach der ersten Dosis Tocilizumab oder bei einer Verschlechterung zu jedem Zeitpunkt: Gabe von 2 mg / kg Methylprednisolon als Initialdosis, danach 2 mg / kg pro Tag, solange bis keine Vasopressoren und High-Flow-Sauerstofftherapie mehr benötigt wird, danach Reduktion.</li> </ul> |

### Neurologische Nebenwirkungen

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können (siehe Abschnitt 4.8). Andere Manifestationen beinhalten Krampfanfälle, Aphasie und Sprachstörungen. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf und waren von vorübergehender Natur. Im Median betrug die Zeit bis zum Auftreten neurologischer Ereignisse 7 Tage bei B-Zell-ALL und DLBCL. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 7 Tage bei B-Zell-ALL und 12 Tage bei DLBCL. Neurologische Ereignisse können während des Zytokin-Freisetzungssyndroms, nach dem Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms oder bei Abwesenheit eines Zytokin-Freisetzungssyndroms einsetzen.

Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden. Bei einem Auftreten von neurologischen Ereignissen sollte eine sorgfältige Diagnosestellung erfolgen und es sollte eine Behandlung abhängig von der zugrundeliegenden Pathophysiologie und entsprechend dem lokalen Versorgungsstandard durchgeführt werden.

### Infektionen und febrile Neutropenie

Bei Patienten mit einer aktiven, unkontrollierten Infektion sollte die Behandlung mit Kymriah erst nach dem Abklingen der Infektion eingeleitet werden. Abhängig vom Ausmaß der vorangegangenen Immunsuppression sollte vor der Infusion von Kymriah die Infektionsprophylaxe gemäß den Standardleitlinien erfolgen.

Bei Patienten traten nach der Infusion von Kymriah häufig schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktisch Antibiotika angewendet werden und Kontrolluntersuchungen sollten vor und während der Behandlung mit Kymriah erfolgen. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms erschweren.

Bei Patienten wurde nach der Infusion von Kymriah häufig eine febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), die mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Situation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Bei Patienten, bei denen unter Kymriah eine komplette Remission erreicht wurde, können die resultierenden niedrigen Immunglobulinspiegel das Infektionsrisiko erhöhen. In Abhängigkeit vom Alter und den spezifischen Leitlinien sollte auf Anzeichen und Symptomen von Infektionen geachtet werden.

### Länger anhaltende Zytopenien

Nach der Infusion von Kymriah kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sollten gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Bei der Mehrheit der Patienten, die nach der Behandlung mit Kymriah an Tag 28 Zytopenien aufwiesen, verringerte sich der Schweregrad innerhalb von drei Monaten nach der Behandlung auf Grad 2 oder darunter. Eine länger anhaltende Neutropenie geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Während der ersten 3 Wochen nach der Infusion von Kymriah oder während eines noch bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms wird die Gabe von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere von Granulozyten-Monocyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (Granulocyte Macrophage-Colony stimulating Factor, GM-CSF), die das Potenzial besitzen, Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verschlechtern, nicht empfohlen.

### Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, können sekundäre Malignome oder ein Rezidiv ihres Krebses entwickeln. Sie sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

### Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie und Agammaglobulinämie können bei Patienten auftreten, bei denen es nach der Infusion von Kymriah zu einer kompletten Remission kommt. Nach der Behandlung mit Kymriah sollten die Immunglobulinspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit niedrigen Immunglobulinspiegeln sollten je nach Alter und Leitlinien präventive Maßnahmen wie Vorbeugung von Infektionen, Antibiotikaphylaxe und Immunglobulin-Ersatztherapie getroffen werden.

### Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit der Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Kymriah wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird nicht empfohlen für mindestens 6 Wochen vor dem Beginn einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung mit Kymriah (siehe Abschnitt 4.5).

### Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)

Ein TLS, das einen schweren Verlauf nehmen kann, wurde gelegentlich beobachtet. Zur Verringerung des Risikos des TLS sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast vor der Infusion von Kymriah Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht werden und bei einem Auftreten entsprechend der Standardleitlinien behandelt werden.

### Begleiterkrankungen

Patienten mit aktiven ZNS-Erkrankungen in der Vorgeschichte oder mit eingeschränkter Funktion von Nieren, Leber, Lunge oder Herz wurden von den Studien ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger auf die unten beschriebenen Nebenwirkungen und benötigen daher eine besondere Überwachung.

### Vorherige Knochenmarktransplantation

Bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben, wird empfohlen, Kymriah frühestens 4 Monate danach zu geben, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Kymriah eine Verschlimmerung der GvHD eintreten kann. Die Leukapherese zur Herstellung von Kymriah sollte frühestens 12 Wochen nach einer allogenen SZT erfolgen.

### HBV-Reaktivierung

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann es zu einer Reaktivierung von HBV kommen, die in manchen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führt.

Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.

### Frühere Anti-CD19-Therapie

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah bei Patienten, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben, vor. Kymriah wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer vorausgegangenen Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

### Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Da der zur Herstellung von Kymriah verwendete lentivirale Vektor und HIV kurze Abschnitte an identischer genetischer Information aufweisen, können einige kommerzielle, zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests (Nucleic Acid Test, NAT) zu einem falsch positiven Ergebnis führen.

### Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 1 bis 6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g. Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

### Gehalt an Dextran 40 und Dimethylsulfoxid (DSMO)

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Dextran 40 und 82,5 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml. Von jedem dieser Inhaltsstoffe ist bekannt, dass er nach parenteraler Anwendung möglicherweise anaphylaktische Reaktionen auslösen kann. Patienten, die Dextran und DMSO vorher nicht ausgesetzt waren, sollten in den ersten Minuten nach Start der Infusion genau beobachtet werden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Tisagenlecleucel durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen hemmen, wurde nicht untersucht. Die Gabe niedrig dosierter Steroide im Rahmen der Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen stimulieren, wurde nicht untersucht und die Auswirkungen sind nicht bekannt.

### Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach einer Behandlung mit Kymriah wurde nicht untersucht. Mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur immunologischen Regeneration nach der Behandlung mit Kymriah wird die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

### **Gegenanzeigen** (*Abschnitt 4.3 der Fachinformation*)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Kymriah hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse, einschließlich verändertem mentalen Zustand oder Krampfanfällen, besteht bei Patienten, die Kymriah erhalten, in den ersten 8 Wochen nach der Infusion das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination.“

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Kymriah ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums

Um die mit der Behandlung mit Kymriah verbundenen Risiken zu minimieren, muss der Zulassungsinhaber sicherstellen, dass die Krankenhäuser und die zugehörigen Einrichtungen, die Kymriah abgeben, entsprechend dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Abgabe (*Controlled distribution program*) besonders qualifiziert sind.

Der Zulassungsinhaber muss am Behandlungszentrum sicherstellen, dass für jeden Patienten vor der Behandlung vier Dosen Tocilizumab als Arzneimittel zur Behandlung eines CRS sofort verfügbar sind.

Kymriah wird nur an Krankenhäuser und angeschlossene Einrichtungen geliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn die an der Behandlung eines Patienten beteiligten Angehörigen der Gesundheitsberufe das Schulungsprogramm abgeschlossen haben.

### Schulungsprogramm

Gemäß *Risk-Management-Plan* (RMP) muss durch die zuständige Bundesoberbehörde (PEI) genehmigtes Schulungsmaterial (*Educational Material*) zur Verfügung gestellt werden. Dieses beinhaltet ein Training für Angehörige der Gesundheitsberufe, eine Checkliste zum Empfang, zur Lagerung und zur Vorbereitung der Infusion von Kymriah, einen Leitfaden für Patienten und eine Patienten-Notfallkarte (2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 3-22 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind, entsprechend der Vorgaben, dem EU Risk Management Plan (RMP, Version 2.0) entnommen (2). Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechende Zitate eingefügt.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte

| Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken |  |
|---|--|
| Wichtige identifizierte Risiken         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytokin-Freisetzungssyndrom</li> <li>• Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom</li> <li>• Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammglobulinämie / Hypogammaglobulinämie</li> <li>• Hämatopoetische Zytopenien</li> </ul>  |
| Wichtige potenzielle Risiken            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerebrales Ödem</li> <li>• Entstehung replikationsfähiger Lentiviren</li> <li>• Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)</li> <li>• Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung</li> <li>• Hämatologische Erkrankungen (inkl. aplastische Anämie und Knochenmarkversagen)</li> <li>• Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion</li> <li>• Übertragung von Infektionserregern</li> <li>• Verminderung der Lebensfähigkeit des Zellprodukts durch unsachgemäßen Umgang</li> </ul> |
| Fehlende Informationen                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Anwendung bei Patienten mit HBV / HCV / HIV</li> <li>• Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der malignen Erkrankung</li> <li>• Langzeitsicherheit</li> <li>• Immunogenität</li> </ul>   |

Tabelle 3-21: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

| Studie Status   | Zusammenfassung der Ziele  | Adressierte Sicherheitsbedenken  | Meilensteine  | Termin der Einreichung  |
|---|--|--|---|---|
| <b>Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind</b>   |  |  |   |   |
| CCTL019B2401<br>Non-interventional study with secondary use of data from registries (including the registry conducted by CIBMTR) to evaluate the long-term safety of patients with malignancies treated with CAR-T-cell therapies (ongoing)<br><i>Note:</i> The study protocol of this PASS is currently under review by EMA. Study design and safety concerns to be evaluated will be further defined in the final study protocol. | Das Ziel der Novartis Studie ist die Charakterisierung der Sicherheitsbestimmungen für Tisagenlecleucel und die Bewertung von ausgewählten unerwünschten Ereignissen und Ergebnissen, die Patienten bis zu 15 Jahre nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel berichtet haben | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytokin-Freisetzungssyndrom</li> <li>• Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom</li> <li>• Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammaglobulinämie / Hypogammaglobulinämie</li> <li>• Hämatopoetische Zytopenien</li> <li>• Zerebrales Ödem</li> <li>• Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)</li> <li>• Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung</li> <li>• Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion</li> <li>• Übertragung von Infektionserregern</li> <li>• Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit</li> <li>• Anwendung bei Patienten mit HBV / HCV / HIV</li> <li>• Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der malignen Erkrankung</li> <li>• Langzeitsicherheit</li> </ul> | <p>Beginn der Datenerfassung</p> <p>Voraussichtliches Ende der Studie</p> <p>Aktualisierung der Analysen</p> <p>Finaler Bericht der Studienergebnisse</p> | <p>Dezember 2018</p> <p>Dezember 2037</p> <p>Jährliche Sicherheitsberichte und 5-Jahres-Interimsanalysen</p> <p>Dezember 2038</p> |
| <b>Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen</b>   |  |  |   |   |
| Keine   |  |  |   |   |

| Studie Status   | Zusammenfassung der Ziele  | Adressierte Sicherheitsbedenken  | Meilensteine  | Termin der Einreichung  |
|---|--|--|---|---|
| <b>Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>   |  |  |   |   |
| CCTL019A2205B<br>Long-term follow-up of patients exposed to lentiviral-based CD19 directed CAR-T-cell therapy (ongoing) | <p>Das primäre Ziel der Studie ist die Beschreibung von ausgewählten, verzögerten unerwünschten Ereignissen, die gemäß der aktuellen Richtlinien der Gesundheitsbehörde vermutlich im Zusammenhang mit einer früheren CD19-CAR-T-Zelltherapie stehen. Folgende sekundäre Ziele werden verfolgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überwachung der Persistenz des CD19 CAR-Transgens im peripheren Blut</li> <li>• Überwachung der RCL Expression</li> <li>• Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von CD19 CAR-T</li> <li>• Überwachung der Lymphozytenwerte</li> <li>• Beschreibung von Wachstum, Entwicklung und weiblichem Fortpflanzungsstatus bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstinfusion von CD19-CAR-T-Zellen &lt; 18 Jahre alt waren</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytokin-Freisetzungssyndrom</li> <li>• Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Tumor-Lyse-Syndrom</li> <li>• Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammglobulinämie / Hypogammaglobulinämie</li> <li>• Hämatopoetische Zytopenien</li> <li>• Zerebrales Ödem</li> <li>• Entstehung replikationsfähiger Lentiviren</li> <li>• Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)</li> <li>• Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung</li> <li>• Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion</li> <li>• Übertragung von Infektionserregern</li> <li>• Langzeitsicherheit</li> <li>• Immunogenität</li> </ul> | <p>Beginn der Datenerfassung</p> <p>Voraussichtliches Ende der Studie</p> <p>Aktualisierung der Analysen</p> <p>Finaler Bericht der Studienergebnisse</p> | <p>November 2015</p> <p>Dezember 2036</p> <p>Jährliche Sicherheitsberichte und 5-Jahres-Interimsanalysen</p> <p>Dezember 2037</p> |

Tabelle 3-22: Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken                         | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung   | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung  |
|---|--|--|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b>      |  |  |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom                 | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>siehe Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Zytokin-Freisetzungssyndrom: Sehr häufig.</p> <p><u>Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS):</u></p> <p>In den noch laufenden klinischen Studien mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL (N = 79) wurde bei 77 % der Patienten (22 % vom Grad 3 oder 27 % vom Grad 4) über ein CRS berichtet. Innerhalb von 30 Tagen nach der Infusion von Kymriah gab es zwei Todesfälle: Ein Patient verstarb mit CRS und progredienter Leukämie und der zweite Patient wies ein abklingendes CRS mit abdominellem Kompartmentsyndrom, Koagulopathie und Nierenversagen auf, als es zum Tod durch eine intrakranielle Blutung kam.</p> <p>In der noch andauernden klinischen Studie mit DLBCL-Patienten (N = 115) wurde bei 57 % der Patienten (14 % vom Grad 3 oder 9 % vom Grad 4) über ein CRS berichtet.</p> <p>CRS wurde entsprechend der Penn-Skalen wie folgt gewichtet: Grad 1: leichte Reaktionen, die z. B. eine unterstützende Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die z. B. eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hochdosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> | <p>Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>)</p> <p>Trainingsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe, Leitfaden für Patienten und Patienten-Notfallkarte</p> |
| Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8</p>  | <p>Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>)</p>   |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung  | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung  |
|---------------------|---|--|
|                     | <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u><br/>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u><br/>siehe Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.7 der Fachinformation (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen)</u><br/>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u><br/>Neurologische Ereignisse: Häufig bis sehr häufig.<br/><u>Neurologische Nebenwirkungen</u><br/>Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von acht Wochen nach der Infusion auf und waren von vorübergehender Natur.<br/>Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL kam es innerhalb von acht Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 44 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 bei 17 %). Bei DLBCL-Patienten kam es innerhalb von acht Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 24 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 bei 9 % oder Grad 4 bei 4 %).<br/>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> | <p>Trainingsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe, Leitfaden für Patienten- und Patienten-Notfallkarte</p> |
| Infektionen         | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u><br/>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u><br/><u>Infektionen und febrile Neutropenie:</u><br/>Bei Patienten mit einer aktiven, unkontrollierten Infektion sollte die Behandlung mit Kymriah erst nach dem Abklingen der Infektion eingeleitet werden. Abhängig vom Ausmaß der vorangegangenen Immunsuppression sollte vor der Infusion von Kymriah die Infektionsprophylaxe gemäß den Standardleitlinien erfolgen.<br/>Bei Patienten traten nach der Infusion von Kymriah häufig schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls sollten</p>   | Keine weiteren Maßnahmen   |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>prophylaktisch Antibiotika angewendet werden und Kontrolluntersuchungen sollten vor und während der Behandlung mit Kymriah erfolgen. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms erschweren.</p> <p>Bei Patienten wurde nach der Infusion von Kymriah häufig eine febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), die mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Situation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.</p> <p>Bei Patienten, bei denen unter Kymriah eine komplette Remission erreicht wurde, können die resultierenden niedrigen Immunglobulinspiegel das Infektionsrisiko erhöhen. In Abhängigkeit vom Alter und den spezifischen Leitlinien sollte auf Anzeichen und Symptome von Infektionen geachtet werden (1).</p> <p><u>Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Infektionen: Sehr häufig.</p> <p><u>Febrile Neutropenie und Infektionen</u></p> <p>Bei 36 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL und bei 15 % der DLBCL-Patienten wurde eine schwere febrile Neutropenie (Grad 3 oder 4) beobachtet. Informationen zur Behandlung der febrilen Neutropenie vor und nach der Infusion von Kymriah sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu finden (1)</p> <p>Nach der Infusion von Kymriah traten bei 37% der Patienten mit B-Zell-ALL schwere Infektionen (Grad 3 und höher), die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, auf. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 73 % (nicht näher spezifiziert 57 %, viral 37 %, bakteriell 27%, gutartige Neoplasie der Haut (PT Hautpapillom) 1 % und mykotisch 15 %) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Innerhalb von acht Wochen nach der Infusion von Kymriah kam es bei 43 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.</p> <p>Bei 20 % der DLBCL-Patienten traten schwere Infektionen (Grad 3 und höher) auf, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 58 % (nicht näher spezifiziert 48 %, bakteriell 15 %, mykotisch 11 %, protozoal 1 %, gutartige Neoplasie der Haut (PT Hautpapillom) 1 % und viral 11 %) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Innerhalb von acht Wochen kam es bei 37 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art (1).</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> |  |
|--|---|--|

| Sicherheitsbedenken   | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung   | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|--|---|
| Tumor-Lyse-Syndrom  | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Tumor-Lyse-Syndrom</u></p> <p>Ein Tumor-Lyse-Syndrom (TLS), das einen schweren Verlauf nehmen kann, wurde gelegentlich beobachtet. Zur Verringerung des Risikos des TLS sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast vor der Infusion von Kymriah Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht werden und bei einem Auftreten entsprechend den Standardleitlinien behandelt werden (1).</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>TLS: Häufig.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p>   | Keine weiteren Maßnahmen                    |
| Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammaglobulinämie / Hypogammaglobulinämie | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.6 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Hypogammaglobulinämie</u></p> <p>Hypogammaglobulinämie und Agammaglobulinämie können bei Patienten auftreten, bei denen es nach der Infusion von Kymriah zu einer kompletten Remission kommt. Nach der Behandlung mit Kymriah sollten die Immunglobulinspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit niedrigen Immunglobulinspiegeln sollten je nach Alter und Leitlinien präventive Maßnahmen, wie Vorbeugung von Infektionen, Antibiotikaprophylaxe und Immunglobulin-Ersatztherapie, getroffen werden (1).</p> <p><u>Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Kymriah das Potenzial besitzt über die Plazenta auf den Fötus übertragen zu werden und beim Fötus Toxizitäten, einschließlich B-Lymphozytenmangel, verursachen kann. Die Anwendung von Kymriah während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.</p> <p>Schwangere sollten über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit Kymriah sollte mit dem behandelnden Arzt</p> | Keine weiteren Maßnahmen                    |

| Sicherheitsbedenken                                     | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung  | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|---|---|
|   | <p>besprochen werden. Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, ist die Untersuchung der Immunglobulinspiegel angezeigt (1).</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p><u>Hypogammaglobulinämie</u></p> <p>Hypogammaglobulinämie (dazu gehören verringerte Immunglobuline, verringertes Immunglobulin A im Blut, verringertes Immunglobulin G im Blut, verringertes Immunglobulin M im Blut, häufig variable Immundefizienz): Sehr häufig.</p> <p>Hypogammaglobulinämie wurde bei 47 % der Patienten mit r/r ALL und bei 14 % der Patienten mit r/r DLBCL, die mit Kymriah behandelt wurden, gemeldet.</p> <p>Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, sollten die Immunglobulinspiegel gemessen werden (1).</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p>   |   |
| Hämatologische Erkrankungen (einschließlich Zytopenien) | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Länger anhaltende Zytopenien</u></p> <p>Nach der Infusion von Kymriah kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sollten gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Bei der Mehrheit der Patienten, die nach der Behandlung mit Kymriah an Tag 28 Zytopenien aufwiesen, verringerte sich der Schweregrad innerhalb von drei Monaten nach der Behandlung auf Grad 2 oder darunter. Eine länger anhaltende Neutropenie geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Während der ersten drei Wochen nach der Infusion von Kymriah oder während eines noch bestehenden Zytokin Freisetzungssyndroms wird die Gabe von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere von Granulozyten-Monozyten-Kolonie stimulierenden Faktoren (<i>granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>, GM-CSF), die das Potenzial besitzen, Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verschlechtern, nicht empfohlen (1).</p> | Keine weiteren Maßnahmen                    |

| Sicherheitsbedenken                       | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung   | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|--|---|
|   | <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u><br/> <u>Länger anhaltende Zytopenien</u><br/> Zytopenien treten unter der Therapie mit Kymriah sehr häufig auf.</p> <p>Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL wurden basierend auf Laborbefunden Zytopenien vom Grad 3 und Grad 4 berichtet, die länger als 28 Tage anhielten, darunter Leukopenie (30 %), Neutropenie (34 %), Thrombozytopenie (30 %) und Anämie (32 %).</p> <p>Bei erwachsenen DLBCL-Patienten wurden basierend auf Laborbefunden Zytopenien vom Grad 3 und Grad 4 berichtet, die länger als 28 Tage anhielten, darunter Thrombozytopenie (34 %), Neutropenie (35 %), Leukopenie (36 %) und Anämie (48 %) (1).</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p>   |   |
| <b>Wichtige potenzielle Risiken</b>       |  |   |
| Zerebrales Ödem                           | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u><br/> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u><br/> Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden. Bei einem Auftreten von neurologischen Ereignissen sollte eine sorgfältige Diagnosestellung erfolgen und es sollte eine Behandlung abhängig von der zugrundeliegenden Pathophysiologie und entsprechend dem lokalen Versorgungsstandard durchgeführt werden (1).</p> <p><u>Abschnitt 4.7 der Fachinformation (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen)</u><br/> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u><br/> Zerebrale Blutungen (mit Berichten über Folgen eines sekundären zerebralen Ödems): Häufig.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> | Keine weiteren Maßnahmen                    |
| Entstehung replikationsfähiger Lentiviren | Keine Routinemaßnahmen   | Keine weiteren Maßnahmen                    |
| Sekundäre Malignome (einschließlich       | Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 5.3   | Keine weiteren Maßnahmen                    |

| Sicherheitsbedenken  | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung   | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|--|---|
| Oligo- / Mono-klonalität der Insertionsstelle des Vektors) | <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Sekundäre Malignome</u></p> <p>Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, können sekundäre Malignome oder ein Rezidiv ihres Krebses entwickeln. Sie sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten (1).</p> <p><u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u></p> <p><u>Kanzerogenität und Mutagenität</u></p> <p>In vitro-Expansionsstudien mit CAR-positiven T-Zellen (Kymriah) von gesunden Spendern und Patienten zeigten keine Hinweise auf eine Transformation und/oder Immortalisierung von T-Zellen. <i>In-vivo</i>-Studien an immunsupprimierten Mäusen ergaben keine Anzeichen eines anomalen Zellwachstums oder Anzeichen einer klonalen Zellexpansion innerhalb von 7 Monaten, was dem Zeitraum entspricht, der bei Modellen mit immunsupprimierten Mäusen den längsten aussagekräftigen Beobachtungszeitraum darstellt. Eine Genomanalyse der Insertionsstelle des lentiviralen Vektors wurde bei Kymriah-Produkten von 14 verschiedenen Spendern (12 Patienten und 2 gesunde Probanden) durchgeführt. Es wurden keine Hinweise gefunden, die auf eine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene oder ein bevorzugtes Wachstum von Zellen mit entsprechenden Insertionsstellen aufweisen (1).</p> |   |
| Neuaufreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung | Keine Routinemaßnahmen   | Keine weiteren Maßnahmen                    |
| Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion             | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>Wegen der Risiken bei einer Behandlung mit Kymriah sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn für einen Patienten eine der folgenden Bedingungen zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktive Graft versus Host Reaktion (graft-versus-Host Disease, GvHD) (1).</li> </ul> <p><u>Vorherige Knochenmarktransplantation</u></p> <p>Bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben, wird empfohlen,</p>   | Keine weiteren Maßnahmen                    |

| Sicherheitsbedenken                | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung  | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|------------------------------------|---|---|
|                                    | <p>Kymriah frühestens 4 Monate danach zu geben, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Kymriah eine Verschlimmerung der GvHD eintreten kann Die Leukapherese zur Herstellung von Kymriah sollte frühestens 12 Wochen nach einer allogenen SZT erfolgen (1).</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Graft versus Host Reaktion: Häufig</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p>   |   |
| Übertragung von Infektionserregern | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>HBV Reaktivierung</u></p> <p>Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann es zu einer Reaktivierung von HBV kommen, die in manchen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führt.</p> <p>Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.</p> <p>Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen (1).</p> <p><u>Abschnitt 6.3 der Fachinformation (Dauer der Haltbarkeit)</u></p> <p>Das Arzneimittel sollte nach dem Auftauen sofort angewendet werden. Nach dem Auftauen sollte das Arzneimittel bei Raumtemperatur (20°C bis 25 C) aufbewahrt werden und innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten (1).</p> <p><u>Abschnitt 6.4 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung)</u></p> <p>Anleitungen zur Lagerung und zum Transport</p> <p><u>Abschnitt 6.5 der Fachinformation (Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation)</u></p> <p>Informationen zum Infusionsbeutel</p> <p><u>Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung)</u></p> <p>Anleitung, dass Tisagenlecleucel möglicherweise infektiös ist und dass das medizinische Fachpersonal beim Umgang,</p> | Keine weiteren Maßnahmen                    |

| Sicherheitsbedenken   | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung   | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung   |
|---|--|---|
|   | <p>bei der Verabreichung, bei der Aufbewahrung und bei der Beseitigung Vorsichtsmaßnahmen treffen sollten (1).<br/>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 5 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p>   |   |
| <p>Verminderung der Lebensfähigkeit des Zellprodukts durch unsachgemäßen Umgang</p> | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6<br/><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u><br/>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes<br/><u>Abschnitt 6.3 der Fachinformation (Dauer der Haltbarkeit)</u><br/>Anleitung, dass Tisagenlecleucel innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden sollte.<br/><u>Abschnitt 6.4 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung)</u><br/>Anleitungen zur Lagerung und zum Transport<br/><u>Abschnitt 6.5 der Fachinformation (Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation)</u><br/>Informationen zum Infusionsbeutel<br/><u>Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung)</u><br/>Anleitung, dass Tisagenlecleucel möglicherweise infektiös ist und dass das medizinische Fachpersonal beim Umgang, bei der Verabreichung, bei der Aufbewahrung und bei der Beseitigung Vorsichtsmaßnahmen treffen sollten (1).<br/>Gebrauchsinformation Abschnitte 3 und 5 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p> | <p>Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>)<br/>Trainingsmaterial für Angehörige der Apotheke, des Kompetenzzentrums für individuelle Infusionstherapien und Zelllabor</p> |
| <b>Fehlende Informationen</b>   |  |   |
| <p>Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit</p>                              | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.6 und 5.3<br/><u>Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</u><br/><u>Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung bei Männern und Frauen</u><br/>Vor Behandlungsbeginn mit Kymriah muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.<br/>Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei Patienten, die eine lymphozyten-depletierende Chemotherapie erhalten, finden Sie in den</p>  | <p>Keine weiteren Maßnahmen</p>   |

| Sicherheitsbedenken                         | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung  | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|---|---|
|   | <p>Fachinformationen der verwendeten lymphozyten-depletierenden Chemotherapeutika.</p> <p>Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Verhütung nach der Behandlung mit Kymriah abzugeben (1).</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kymriah bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit Kymriah durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei Schwangeren zu einer Schädigung des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Kymriah während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.</p> <p>Schwangere sollten über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit Kymriah sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, ist die Untersuchung der Immunglobulinspiegel angezeigt (1).</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Kymriah-Zellen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sollten über das mögliche Risiko für den gestillten Säugling aufgeklärt werden.</p> <p>Nach der Anwendung von Kymriah sollte das Stillen mit dem behandelnden Arzt besprochen werden (1).</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Kymriah auf die Fertilität vor. Die Auswirkung von Kymriah auf die männliche oder weibliche Fertilität wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht (1).</p> <p><u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u></p> <p><u>Reproduktionstoxizität</u></p> <p>Präklinische Sicherheitsstudien zur Reproduktion wurden mangels adäquater Tiermodelle nicht durchgeführt.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2</p> |   |
| Anwendung bei Patienten mit HBV / HCV / HIV | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 6.6</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p>   | Keine weiteren Maßnahmen                    |

| Sicherheitsbedenken   | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung   | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|--|---|
|   | <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>HBV-Reaktivierung</u></p> <p>Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann es zu einer Reaktivierung von HBV kommen, was in manchen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und Tod führt. Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.</p> <p>Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.</p> <p><u>Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen</u></p> <p>Da der zur Herstellung von Kymriah verwendete lentivirale Vektor und HIV kurze Abschnitte an identischer genetischer Information aufweisen, können einige kommerzielle zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests (Nucleic Acid Test, NAT) zu einem falsch positiven Ergebnis führen.</p> <p><u>Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung)</u></p> <p>Anleitung, dass Tisagenlecleucel möglicherweise infektiös ist und dass das medizinische Fachpersonal beim Umgang, bei der Verabreichung, bei der Aufbewahrung und bei der Beseitigung Vorsichtsmaßnahmen treffen sollten (1).</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 3 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p> |   |
| Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der malignen Erkrankung | <p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 5.1</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Leukämie oder Lymphom mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)</u></p> <p>Bei Patienten mit aktiver ZNS-Leukämie und aktivem ZNS-Lymphom liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Anwendung von Kymriah vor. Daher ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Kymriah bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.</p> <p><u>Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Pharmakodynamische Eigenschaften)</u></p> <p><u>Leukämiepatienten mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)</u></p> <p>Von den 4 Patienten mit Leukämie mit Befall des ZNS (d. h. ZNS-3), die in die Studie B2101J eingeschlossen wurden, entwickelten drei ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Grad 2 bis Grad 4) und vorübergehende neurologische Anomalien (Grad 1 bis 3), welche innerhalb von ein bis drei Monaten nach der Infusion zurückgingen. Ein Patient verstarb wegen</p>   | Keine weiteren Maßnahmen                    |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung  | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---------------------|---|---|
|                     | Fortschreitens der Erkrankung und die anderen drei Patienten hatten ein CR oder ein CRi und sind 1,5 bis 2 Jahre nach der Infusion noch am Leben (1).   |   |
| Langzeitsicherheit  | Keine Routinemaßnahmen  | Keine weiteren Maßnahmen                    |
| Immunogenität       | <p>Aufnahme in die Fachinformation in Abschnitt 4.8 <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p><u>Immunogenität</u></p> <p>In klinischen Studien wurde die humorale Immunogenität von Tisagenlecleucel bestimmt, indem das Serum vor und nach der Anwendung auf Antikörper hin untersucht wurde, die gegen den murinen CAR19 gerichtet (anti-mCAR19) sind. Die Mehrheit der Patienten zeigte vor der Anwendung ein positives Ergebnis hinsichtlich anti-mCAR19-Antikörper und zwar sowohl bei pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL-Patienten (B2202 und B2205J; 84,6 %) als auch bei erwachsenen DLBCL-Patienten (C2201; 91,4 %).</p> <p>Durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19- Antikörper wurden bei 34,6 % der pädiatrischen und jungen Erwachsenen ALL- und bei 5 % der erwachsenen DLBCL-Patienten nachgewiesen. Vorbestehende und durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper hatten weder eine Auswirkung auf das klinische Ansprechen noch einen Einfluss auf die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel. Es gibt keine Hinweise, dass das Vorhandensein vorbestehender und durch die Behandlung induzierter anti-mCAR19-Antikörper die Sicherheit oder Wirksamkeit von Kymriah beeinflusst.</p> <p>Eine T-Zell-Immunantwort wurde bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL und erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nicht beobachtet (1).</p> | Keine weiteren Maßnahmen                    |

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

„Kymriah muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und für die Anwendung von Kymriah und das Management von Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, geschult ist.“ (1).

Gemäß den tragenden Gründen zum G-BA Beschluss darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss (3):

„1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

1.1.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von > 20 Fällen mit dieser Diagnose (C91.0 nach ICD-10-GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren und die Teilnahme an Studien der German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL) oder einer vergleichbaren multizentrischen Studien-gruppe.“ (3)

„1.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr: Erfüllung der Anforderungen der Richtlinie zur Kinderonkologie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).

1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

1.2.1 Bei Erwachsenen dokumentiert durch Meldung von > 120 allogenen Ersttrans-plantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantation / European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.

1.2.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr dokumentiert durch Nachweis von allogenen Transplantationen in dieser Altersgruppe durch Meldung an DRST/EBMTR innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.“ (3)

### „1.3 Personelle und fachliche Anforderungen

1.3.1 Die für die Behandlungen von Erwachsenen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Leitung und ihre Stellvertretung müssen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sein. Die ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung muss über eine mindestens zweijährige Berufserfahrung in einer Behandlungseinrichtung verfügen, in der allogene Stammzelltransplantationen nach den hier aufgeführten Kriterien unter Punkt 1.1 und 1.2 durchgeführt werden. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die auf der Station durchgeführten allogenen Stammzelltransplantationen anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.2 Bei Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr müssen die für die Behandlungen mit Tisagenlecleucel ärztlich verantwortliche Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie sein.

#### 1.3.3 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:

1.3.3.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger *oder Gesundheits- und Kinderkrankenpfleger (Änderung gem. G-BA – Beschluss vom 1. August 2019)* mit onkologischer Fachweiterbildung oder sind mindestens 36 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen, und haben an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.3.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern *oder Gesundheits- und Kinderkrankenpflegern (Änderung gem. G-BA – Beschluss vom 1. August 2019)*, die oder der mindestens 12 Monate in Vollzeit auf einer Station mit hämatologisch-onkologischem Schwerpunkt tätig gewesen ist, Erfahrungen in der intensiven Chemotherapie von Leukämie-/Lymphompatienten hat und an der einrichtungsinternen Schulung für die Behandlung von Patienten mit Tisagenlecleucel teilgenommen hat. Bei Tätigkeit in Teilzeit können die entsprechenden Arbeitszeiten anteilig, in Relation zu einer Tätigkeit in Vollzeit, angerechnet werden.

1.3.4 Ein ausreichendes Training und dokumentierte Erfahrung des beteiligten medizinischen Personals (Ärzeschaft, Pflegende) in der Behandlung mit zytotoxischen und immunsuppressiven Substanzen sowie kryokonservierten Zellen sind nachzuweisen.

## 2. Anforderungen an Infrastruktur und Organisation

### 2.1 Einrichtung eines Tumorboards:

2.1.1 Die Indikation für die Behandlung mit Tisagenlecleucel bei Erwachsenen muss im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt werden, an der mindestens Ärztinnen und Ärzte mit folgenden Qualifikationen teilnehmen:

- Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie
- Strahlentherapie
- Pathologie
- diagnostische Radiologie

2.1.2 Bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nehmen anstelle der Internisten Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit dem Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie an der Tumorkonferenz teil.

2.1.3 Datum, Teilnehmer und Beratungsergebnisse der Tumorkonferenz sind schriftlich zu dokumentieren.

2.2 Die zuständige Apotheke muss in die Behandlungseinrichtung durch verbindliche Regelungen zur zeitgerechten Erfüllung der behördlichen Auflagen integriert sein.

2.3 Die Räumlichkeiten für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel befinden sich in räumlicher Nachbarschaft zur Intensivstation. Die Behandlungseinrichtung verfügt über die erforderliche Ausstattung mit der jederzeitigen Möglichkeit zur Endoskopie einschließlich Bronchoskopie, invasiven Beatmung und Nierenersatztherapie, und über spezifische SOPs<sup>8</sup> zum Umgang mit Komplikationen der CAR-T-Zelltherapie einschl. des Einsatzes und der jederzeit ausreichenden Verfügbarkeit von Tocilizumab vor Ort entsprechend der Fachinformation, und über eine verbindlich geregelte Festlegung der raschen und ungehinderten Aufnahme von intensivpflichtigen Patienten auf die Intensivstation.

2.4 Es bestehen SOPs<sup>1</sup> für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS<sup>2</sup> und CRES<sup>3</sup> sowie für den Ablauf zur Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (Entscheidungsbefugnis, beteiligte Personen u.a.).

2.5 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die stationäre Betreuung der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen

---

<sup>1</sup> Standard Operating Procedure

<sup>2</sup> Zytokin-Freisetzungssyndrom

<sup>3</sup> CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.

2.6 Bei der Verlegung auf die Intensivstation muss sichergestellt sein, dass täglich eine Visite durch einen Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. bei Patienten im Alter bis zum vollendeten 18. Lebensjahr durch einen Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie auf der Intensivstation durchgeführt wird. Dieser Arzt muss über eigene Erfahrung in der Behandlung mit CAR-T-Zellen verfügen. Mit diesem Arzt ist das Behandlungskonzept auf Intensivstation abzusprechen.

2.7 Zusätzlich müssen folgende Fachdisziplinen ständig verfügbar sein, wobei die erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen ohne Transport der Patienten möglich sein sollten (in alphabetischer Reihenfolge):

- Augenheilkunde
- Gastroenterologie (Endoskopie des Gastrointestinaltraktes)
- Gefäßchirurgie
- HNO-Heilkunde
- Kardiologie
- Labormedizin
- Mikrobiologie (Verfügbarkeit innerhalb von 24 Stunden ausreichend)
- Nephrologie (Dialyse)
- Neurochirurgie
- Neurologie (mit Nachweis der Teilnahme am einrichtungswissenschaftlichen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

Außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten. Die Rufbereitschaft bedeutet, dass ein angestellter Facharzt der Behandlungseinrichtung mit den entsprechenden Qualifikationsnachweisen jederzeit (24 Stunden an 7 Tagen pro Woche) innerhalb von maximal 30 Minuten am Patienten verfügbar ist.

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes<sup>4</sup> ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

---

<sup>4</sup> Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsbl 2010 53:357-388.

## 2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie bzw. Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Pädiatrische Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein, außerhalb der werktäglichen Dienstzeiten ist mindestens eine Rufbereitschaft vorzuhalten.

2.9.2 Die räumliche Ausstattung muss die ambulante Versorgung immunsupprimierter Patienten ermöglichen.

2.9.3 Die räumliche Ausstattung muss es ermöglichen, Patienten mit ansteckenden Infektionen getrennt zu untersuchen und zu behandeln. Eine geeignete Infrastruktur für die Behandlung mit Infusionen und die Transfusion von Blutprodukten muss verfügbar sein.

## 2.10 Weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Behandlungseinrichtung nimmt an einrichtungübergreifenden Maßnahmen zur Qualitätssicherung und wissensgenerierenden Versorgung (Register, Qualitätszirkel, Analyse von Qualitätsindikatoren) teil, die von Fachorganisationen, pharmazeutischer Industrie und Aufsichtsbehörden national oder international angeboten werden.

## 2.11 Dokumentation

Die Dokumentation ist Bestandteil der Auflagen der europäischen Zulassungsbehörde an die pharmazeutischen Unternehmer. Die Behandlungseinrichtung muss die personellen und strukturellen Voraussetzungen für den Anschluss an die geplanten Registermodule für CAR-T-Zellen im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST), im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation (PRST) oder im Register der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens
- Folgetherapien
- Gesamtüberleben

3. Die Feststellungen nach Ziffer 1. und 2. regeln Mindestanforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel. Die Geltung anderer Regelungen des G-BA bleibt unberührt, sofern diese den Mindestanforderungen nicht entgegenstehen.“ (3)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

**3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationen zur Anwendung von Tisagenlecleucel wurden der Fachinformation von Kymriah entnommen (1). Zusätzliche Angaben entstammen dem RMP bzw. dem EPAR *Assessment report* zu Kymriah (4, 2) sowie den tragenden Gründen zum G-BA Beschluss (3)

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Europharm Limited. Kymriah® 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. Stand: 09/2018. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Zugriff: 08.01.2020]. 2018.
2. Novartis. EU Safety Risk Management Plan. Version 1.3. Stand: 30.11.2018. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-ZellLeukämie) [online]. Stand: 07.03.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5623/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-ALL\\_D-376\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5623/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_TrG.pdf) [Zugriff: 17.09.2019]. 2019.
4. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Kymriah. EMA/485563/2018 [online]. Stand: 28.06.2018. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Zugriff: 08.01.2020]. 2018.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt) | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja / nein) |
|-----|-------------------------------------|--|--|
|     | Nicht zutreffend                    |  |  |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Nicht zutreffend.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Nicht zutreffend.

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend

**3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*