

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

*Tisagenlecleucel (Kymriah®)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 3B**

*Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-  
Lymphom*

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.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	96

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Wichtige prognostische Faktoren bei Diagnose .....	15
Tabelle 3-2: Risikogruppen gemäß IPI .....	16
Tabelle 3.3: Jährliche Inzidenz des DLBCL .....	23
Tabelle 3.4: Voraussichtliche Entwicklung der Inzidenz des DLBCL .....	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3.6: Herleitung der Größe der Zielpopulation in Deutschland (43) .....	29
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	30
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	37
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	38
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	39
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	40
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-13: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin .....	45
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	47
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	50
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	53
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	55
Tabelle 3-18: Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom .....	66
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte .....	73
Tabelle 3-20: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten .....	74
Tabelle 3-21: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	76
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	94

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm zur Herleitung der Patientenzahlen (42) .....	28

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABC	Activated B-Cells [ <i>Aktivierte B-Zellen</i> ]
ALL	akute lymphatische B-Zell-Leukämie
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
BCL	B-cell lymphoma [ <i>B-Zell Lymphom</i> ]
CARD11	Caspase recruitment domain-containing protein 11
CAR-T	Chimärer-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> ]
CORAL	<i>Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma</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> ]
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Ara-C (Cytarabin) und Cisplatin
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation [ <i>disseminierte intravasale Gerinnung</i> ]
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [ <i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i> ]
DRG	Diagnosis Related Groups [ <i>Diagnosebezogene Fallgruppen</i> ]
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
DMSO	Dimethylsulfoxid
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMTR	European Bone Marrow Transplantation Registry
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EZH2	Enhancer of zeste homolog 2
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal center B-cell [Keimzentrums-B-Zellen]
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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
HLH / MAS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Makrophagen-Aktivierungssyndrom
HMRN	Haematological Malignancies Research Network
i. v.	intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IU	International Unit [ <i>Internationale Einheit</i> ]
KOF	Körperoberfläche
LC	Lymphozytendepletierende Chemotherapie
LDH	Laktatdehydrogenase
MEF2B	Myocyte enhancer binding factor 2B
MYD88	Myeloid differentiation primary response 88
NAT	Nucleic Acid Test [ <i>Nukleinsäuretest</i> ]
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natürliche Killerzellen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pädALL	Pädiatrische akute lymphatische Leukämie
PEI	Paul-Ehrlich-Institut

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRDM1	PR / set domain 1
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders [ <i>Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung</i> ]
r / r	rezidiert oder refraktär
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin), Predniso(lo)n
R-GemOx	Rituximab plus Gemcitabin und Oxaliplatin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
TE	Transfusionseinheit
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TNFAIP3	Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3
VerfO	Verfahrensordnung
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 (Kymriah®) 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 (r/r pädALL);
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (1).

Das Modul 3B des vorliegenden Dossiers behandelt das Anwendungsgebiet des r/r DLBCL.

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 18. April 2016 stattgefunden (Vorgangsnummer: 2016-B-012) (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 2016, aus dem SGB V und aus der Verfahrensordnung 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: 27.06.2019]. 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 pedALL. 2018.
5. European Medicines Agency (EMA). COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-012. 2016.

## 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 des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms

Lymphome bilden eine heterogene Gruppe von malignen Erkrankungen. Sie werden grob gemäß ihrer Ursprungszelle entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation (1) eingeteilt in:

- Reife B-Zell-Neoplasien.
- Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien.
- Hodgkin-Lymphome.
- Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (PTLD, *Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung*).
- Histiozytische und dendritische Neoplasien.

Das als aggressiv eingestufte DLBCL ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems und wird den reifen B-Zell-Neoplasien zugeordnet. Als heterogene Erkrankung tritt es in Subtypen auf, die auf Basis von klinischer Ausprägung, Morphologie, Immunphänotyp und molekularen Merkmalen identifiziert werden. Das DLBCL kann jede Altersgruppe betreffen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt etwa 70 Jahre (2, 3).

#### Pathogenese des DLBCL

Die molekulare Pathogenese des DLBCL ist komplex, da genetische Veränderungen von Bedeutung sind, die das Wachstum, die Proliferation und das Überleben maligner Zellen beeinflussen (4, 5). Das DLBCL kann sich als Primärerkrankung (*de novo*) manifestieren oder kann aus einer Transformation eines indolenten Lymphoms, wie etwa des folliculären Lymphoms oder des Marginalzonenlymphoms (6-8), entstehen. Die Mehrzahl der DLBCL-Fälle (60 %) tritt in den Lymphknoten auf, extranodale Manifestationen betreffen am häufigsten den Gastrointestinaltrakt. Etwa 10 bis 25 % der Patienten präsentieren sich mit groß- oder kleinzelligen (sogenannten konkordanten bzw. diskordanten) Knochenmarkinfiltrationen; weiterhin

treten Manifestationen in der Haut, im zentralen Nervensystem (ZNS), in der Speicheldrüse, in Lunge, Niere und Leber auf (6).

Das DLBCL basiert auf der Expansion maligner Klone von reifen B-Zellen in verschiedenen Stufen ihrer Differenzierung. Beim DLBCL sind Mutationen bzw. Amplifikationen in über 300 Genen nachgewiesen, die häufigsten betreffen die Gene BCL6, BCL2, MYC und p53 (4, 5). Anhand von Genexpressionsmustern lassen sich beim DLBCL zwei Untergruppen bilden (9):

- Germinal Center B-cell (*GCB, Keimzentrums-B-Zellen*); häufig sind hier BCL2-Translokationen / Mutationen, MYC-Translokationen, EZH2-Mutationen, MEF2B-Mutationen, BCL6-Mutationen oder PTEN-Deletionen.
- Activated B-cell (*ABC, aktivierte B-Zellen*); häufig sind hier TNFAIP3-Mutationen / Deletionen, MYD88-Mutationen, CD79B / A-Mutationen, CARD11-Mutationen, BCL2-Amplifikationen und PRDM1-Mutationen / -Deletionen.

### **Klinische Symptomatik**

Eine charakteristische rasch progrediente Lymphknotenvergrößerung im Halsbereich, der Achsel oder der Leiste prägt die Erstdiagnose des DLBCL, häufig assoziiert mit extranodalen Manifestationen (9). Weitere initiale Anzeichen und Symptome werden als B-Symptome bezeichnet, ähneln denjenigen einer Infektion und umfassen Fieber, Fatigue, Gewichtsverlust, Nachtschweiß sowie Appetitlosigkeit. Nur ein Teil der Patienten leidet bei Erstdiagnose an diesen Symptomen (9). Beschwerden im Verdauungsbereich, wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, können durch eine vergrößerte Milz oder durch Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum hervorgerufen werden. Auch Husten, Kurzatmigkeit oder Brustschmerzen können Anhaltspunkte für eine DLBCL Erkrankung sein (10).

### **Diagnose**

Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von Patienten mit Verdacht auf DLBCL stellen die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie), die ESMO (European Society for Medical Oncology) sowie das US-amerikanische Netzwerk NCCN (National Comprehensive Cancer Network) zur Verfügung (9, 11, 12). Diese Institutionen geben zusätzlich Leitlinien zur Bestimmung von refraktären bzw. rezidierten Patienten heraus. Insgesamt liefern die Leitlinien ähnliche Empfehlungen hinsichtlich der DLBCL-Diagnose.

Die Diagnosestellung des DLBCL beinhaltet eine umfassende körperliche Untersuchung inklusive großem Blutbild. Lymphknoten, Leber und Milz werden auf mögliche Vergrößerungen untersucht und das Vorhandensein von B-Symptomen abgefragt (9, 11, 12). Die Erhebung der LDH (Laktatdehydrogenase) im Serum erlaubt Aussagen zur Zellproliferation, die Messung des Harnsäurespiegels gibt Aufschluss über den Zellerfall. Anhand einer Biopsie der Lymphknoten erfolgen histologische und genetische Untersuchungen. Die morphologische Differenzialdiagnose wird mittels einer Immunphänotypisierung bestätigt. Zur

Ausbreitungsdiagnostik und damit der Stadieneinteilung ist ein CT-Scan mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen nötig (9).

## **Klassifikation**

Die Klassifikation des DLBCL ist aufgrund seiner genetischen, zellulären und klinischen Vielfalt komplex. Daher basiert die derzeit gültige WHO-Lymphom-Klassifikation von 2016 auf einem internationalen Konsens, der pathomorphologische, genetische und klinische Faktoren berücksichtigt. Sie umfasst mehr als 30 Lymphom-Entitäten mit 40 provisorischen oder definitiven reifzelligigen B-Zell-Neoplasien (1). Der Stadieneinteilung dient die Lugano-modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation (13).

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

Der erste internationale Konsens hinsichtlich der Einstufung hämatologischer Malignome wurde von der WHO im Jahr 2001 entwickelt und in den Jahren 2008 und 2016 aktualisiert (1). Ursprünglich kategorisiert dieses System hämatologische Malignome auf Basis des Zelltyps und umfasst so Neoplasien der B-Zellen, T-Zellen oder natürlichen Killerzellen (NK). Jede Kategorie kann auf Basis der Krankheitscharakteristika weiter klassifiziert werden, wie z. B. nach Zellsubtyp und anderen molekularen Eigenschaften von klinischer Relevanz.

Drei wesentliche Subtypen des DLBCL mit unterschiedlicher Prognose werden auf Basis ihres Genexpressionsprofils eingeteilt und charakterisieren Lymphome, die unterschiedlichen Differenzierungsstadien der normalen B-Zell-Entwicklung entsprechen (14). Der prognostisch günstigere GCB-Subtyp hat seinen Ursprung in den Keimzentrums-B-Lymphozyten und wird geprägt von somatischen Mutationen in Immunoglobulin- (Ig-)Genen (14, 15). Der ABC-Subtyp stammt von Plasmazellvorstufen ab (Plasmablasten) und exprimiert typischerweise Gene des Plasmazell-Differenzierungsprogramms. Dieser Subtyp hat eine vergleichsweise schlechtere Prognose (14, 15). DLBCL-Fälle, die aufgrund ihrer genetischen Struktur weder dem GCB- noch dem ABC-Subtyp zuzuordnen sind werden als nicht-klassifizierbar eingestuft und als „Typ-3-Subgruppe“ bezeichnet; die Prognose ist ähnlich dem ABC-Subtyp (1, 14). Das DLBCL kann weiterhin auf Basis der Lokalisation der Erkrankung, dem B-Zell-Phänotyp, der Molekulargenetik oder dem gleichzeitigen Auftreten anderer Lymphome klassifiziert werden (1, 12, 16).

### *Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation*

Nach Initialdiagnose wird das DLBCL anhand des Ann-Arbor-Systems eingestuft. Die Leitlinien von DGHO und ESMO empfehlen das standardisierte Ann-Arbor-Klassifikationssystem, während die NCCN-Leitlinien das Ann-Arbor-Klassifikationssystem nach der Lugano-Modifikation vorsehen. Bei beiden werden insbesondere das Ausmaß und die Verteilung der Lymphknotenbeteiligung sowie die extranodalen Manifestationen beurteilt. Der wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Systemen ist der Einschluss der „Bulky Disease“ in der Stufe II der Lugano-modifizierten Version (13).

## Prognostische Faktoren

### Prognose bei Erstdiagnose und Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs

#### *Internationaler Prognostischer Index (IPI)*

Der IPI wurde 1993 vom International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project entwickelt, um das Gesamtüberleben und das Rezidivrisiko bei Patienten mit aggressivem NHL zu erfassen (17). In den Index gehen folgende unabhängige prognostische Faktoren ein:

- Alter,
- Ann-Arbor-Stadium
- Extranodale Manifestationen
- LDH-Serum-Spiegel
- ECOG-Status

Tabelle 3-1: Wichtige prognostische Faktoren bei Diagnose

<b>Faktor</b>	<b>Günstige Prognose</b>	<b>Ungünstige Prognose</b>
Alter	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
Ann-Arbor-Stadium	I – II	III – IV
Extranodale Manifestationen	0 – 1	≥ 2
LDH-Serum-Spiegel	≤ obere Normgrenze	> obere Normgrenze
ECOG-Status	0 – 1	3 – 5
Alle Faktoren gehen in den IPI ein. Quelle: Leitlinie der ESMO (11); Leitlinie der DGHO (9)		

Folgende Ausprägungen der prognostischen Faktoren gehen mit einer schlechten Prognose einher: Fortgeschrittenes Alter (> 60 Jahre), fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Ann-Arbor-Stadium III-IV), Manifestationen außerhalb der Lymphknoten, erhöhte LDH-Serum-Spiegel (> 1× der normalen Spiegel) sowie ein eingeschränktes körperliches Leistungsvermögen (ECOG-Status ≥ 2). Das Vorliegen eines der Risikofaktoren in seiner ungünstigen Ausprägung trägt mit jeweils einem Punkt zum Indexwert des IPI bei, dessen Wert somit zwischen 0 und 5 liegen kann und aus dem vier Risikogruppen abgeleitet werden: Niedriges Risiko (0 / 1 Punkt), niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4 / 5 Punkte).

Tabelle 3-2: Risikogruppen gemäß IPI

IPI-Wert bestimmende Risikofaktoren	Anzahl Risikofaktoren mit ungünstiger Prognose			
	Max. 1 Faktor	2 Faktoren	3 Faktoren	Min. 4 Faktoren
Alter	IPI-Indexwert: 0 / 1 Punkt(e) Niedriges Risiko	IPI-Indexwert: 2 Punkt(e) Niedrig- intermediäres Risiko	IPI-Indexwert: 3 Punkt(e) Hoch- intermediäres Risiko	IPI-Indexwert: 4 / 5 Punkte Hohes Risiko
Ann-Arbor-Stadium				
Extranodale Manifestationen				
LDH-Serum-Spiegel				
ECOG-Status				

Die Leitlinien der ESMO empfehlen die Anwendung des Standard-IPI und einer alters-adjustierten Version, um Risiko und Prognose von DLBCL-Patienten einschätzen zu können (17). Bei der Erstlinientherapie schlägt sich der Wert des prognostischen Faktors in unterschiedlichen Behandlungsergebnissen nieder (18). Ein ungünstige Prognose besteht besonders für ältere Patienten und junge Patienten mit hohem Risiko.

Während der IPI bei der Erstdiagnose des DLBCL von Bedeutung sein kann, ist dessen Rolle in späteren Linien nicht vollständig klar. So konstatiert der G-BA, dass die Relevanz vom IPI als prognostischer Faktor so wie auch die Relevanz von ECOG und Krankheitsstadium in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, basierend auf Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften, „nicht abschließend beurteilbar“ ist (19).

#### *Weitere prognostische Faktoren*

Vom IPI unabhängige Risikofaktoren, die mit einer schlechteren Prognose und einem höheren Rezidivrisiko einhergehen, sind großzellige (konkordante Knochenmarkinfiltrationen, sehr große Lymphommanifestationen („Bulky Disease“), eine immunoblastische Zellmorphologie, der immunhistochemische Nachweis einer kombinierten MYC- und BCL2-Expression und die gleichzeitige Translokation des MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Onkogens („Double- bzw. Triple-Hit-Lymphom“) (9).

#### **Prognose für Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung**

Nach einer Komplettremission in der Erstlinientherapie empfiehlt das NCCN eine Follow-up-Untersuchung, die eine klinische Anamnese sowie körperliche Untersuchungen und Messung der Laborwerte umfasst. Sie sollte im Abstand von drei bis sechs Monaten über einen Zeitraum von fünf Jahren erfolgen, danach jährlich oder falls klinisch angezeigt. Bei Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv sind die Diagnosekriterien denen zur Diagnose der Primärerkrankung ähnlich, wie etwa die Tumorbiopsie mit Differentialdiagnose und ein CT-Scan (12).

Die ESMO gibt ähnliche Empfehlungen für das Follow-up der DLBCL-Patienten, die ein Ansprechen erzielt haben. Sie rät, dass folgende Parameter in regelmäßigen Intervallen erhoben werden sollen: Evaluation der Krankheitsgeschichte, körperlicher Zustand, Blutwerte und radiologische Untersuchungen (11). Bei Patienten, bei denen aufgrund positiver radiologischer Untersuchungen der Verdacht auf ein Rezidiv besteht, sollte die Diagnose durch eine Tumorbiopsie bestätigt werden, bevor eine Zweitlinientherapie eingeleitet wird.

Ein Wiederauftreten der Symptome kann ein Signal für das Auftreten eines Rezidivs bei DLBCL-Patienten sein; jedoch wird ein Rezidiv meist während einer Kontrolluntersuchung diagnostiziert, da viele der Patienten asymptomatisch sind (20). In einer Studie mit rezidivierten DLBCL-Patienten zeigten etwa 60 bis 70 % der Patienten Symptome; bei symptomfreien Patienten wurde das Rezidiv durch eine körperliche Untersuchung, erhöhte Lactatdehydrogenase-Spiegel (LDH) oder ein Röntgen-Follow-up (CT) festgestellt (21).

Etwa ein Drittel der Patienten spricht nicht auf die Erstlinientherapie an (*primär refraktäre Patienten*) oder erleidet ein Rezidiv, d. h. es kommt zu einem Wiederauftreten der Erkrankung nach einer initialen Remission (22, 23). Die DGHO definiert das vollständige Ansprechen (Komplettremission) als mittels PET/CT gemessene fehlende Anreicherung von 18-Fluorodesoxyglukose (FDG) und das partielle Ansprechen als residuelle FDG-Anreicherung mit Rückgang der Tumormasse um mindestens 50 %.

Das Auftreten einer refraktären bzw. rezidivierten Erkrankung verschlechtert die Prognose dramatisch (9). Standard der Zweitlinientherapie ist eine Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und einer autoSZT bei Patienten, die auf die Chemotherapie ansprechen (9). Besonders ungünstig ist die Prognose bei Patienten, die aufgrund ihres Alters, des Auftretens von Komorbiditäten oder einer chemorefraktären Erkrankung nicht für eine autoSZT geeignet sind oder nach autoSZT ein Rezidiv entwickeln.

Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit einer primär refraktären bzw. rezidivierten Erkrankung liegt bei etwa 7 Monaten mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 24 % (24). Bei refraktären Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie oder mit frühem Rezidiv nach autoSZT beträgt die mediane Überlebensdauer rund sechs Monate und nach 2 Jahren leben noch weniger als 20 % der Patienten. (24)

### **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 (pAdALL).
- 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 des wiederholten Auftretens eines Rezidivs bzw. eines fehlenden Therapieansprechens um Patienten mit einer schlechten Prognose und einer geringen Lebenserwartung (24). Die kurativen Therapiemöglichkeiten für dieses Patientenkollektiv sind bisher sehr begrenzt bzw. nicht vorhanden.

### 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.*

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Als Standard für die Erstlinientherapie gilt aktuell die Immunchemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin®] und Predniso[lo]n)). Etwa ein Drittel der Patienten spricht jedoch nicht auf die Erstlinientherapie an (*primär refraktäre Patienten*) oder erleidet ein Rezidiv, d. h. es kommt zu einem Wiederauftreten der Erkrankung nach einer initialen Remission (22, 23)

Die derzeitige Empfehlung für Patienten mit Rezidiv nach Erstlinientherapie ist eine Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) (9, 11). Eine autoSZT ist aber nur für jüngere Patienten geeignet, bei denen keine therapielimitierende Komorbidität vorliegen dürfen und die darüber hinaus chemosensitiv sein müssen (9). Allein schon aufgrund des Alters kommen rund 56 bis 78 % der Patienten nicht für eine autoSZT infrage.<sup>1</sup> Von den Patienten, welche für Transplantation geeignet wären, erreicht wiederum rund ein Drittel nicht die erforderliche Remission auf die Salvage-Therapie als Voraussetzung für eine autoSZT (25). Zudem tritt auch nach erfolgter Transplantation bei 29 % der Patienten ein Rezidiv auf (26).

Für diese mehrfach vorbehandelten Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach zweiter Linie, also für Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet, besteht insgesamt eine sehr schlechte Prognose. Ihre Überlebenszeit beträgt mehrheitlich etwa 6 Monate (23, 26); ein Behandlungsstandard existiert nicht. Behandlungsversuche mit weiteren Chemotherapie-Regimen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zweiter oder späterer Linie führen in der Regel nicht zu einem angemessenen Ansprechen und werden von den zumeist älteren Patienten nur schlecht vertragen (27).

Als zugelassene Substanz stand für Patienten mit mehrfach rezidiviertem aggressiven DLBCL bislang nur Pixantron zur Verfügung. Entsprechend ihrem Alter und Allgemeinzustand sollte für diese Patienten eine Teilnahme an klinischen Studien erwogen werden, sie eine Behandlung mit Pixantron (Monotherapie) oder anderen Zytostatika erhalten oder palliativ behandelt werden. Jedoch ist gemäß G-BA für Pixantron aufgrund des Fehlens hinreichender Evidenz keine abschließende Aussage über die Effizienz der Monotherapie möglich (28).

---

<sup>1</sup> Siehe Herleitung in Abschnitt 3.2.3.

Am 16. Januar 2020 wurde Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung vorbehandelter Erwachsener mit r / r DLBCL, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, von der EMA zugelassen. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat am 15.02.2020 begonnen, so dass noch keine Aussage über einen möglichen Zusatznutzen G-BA möglich ist.

Der bislang einzige kurative, aber nur sehr eingeschränkt anwendbare Ansatz ist eine allogene SZT (alloSZT). Allerdings erhalten aufgrund ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten nur < 5 % der Patienten mit Rezidiv nach vorheriger autoSZT tatsächlich eine alloSZT (29). Das Gesamtüberleben für diese Patienten liegt drei bis vier Jahre nach alloSZT bei rund 40 bis 50 % (29, 30). Von den 3 % der Patienten, die eine alloSZT erhalten, besteht somit für etwa die Hälfte die Chance auf ein langfristiges Überleben (29). Bestehen Kontraindikation gegen eine alloSZT blieben bislang als einzige Optionen die Anwendung experimenteller Therapien bzw. der Wechsel von kurativer zu palliativer Behandlung. (9)

Wie oben dargestellt besteht der kurative Therapieansatz bei Patienten nach zweiter oder späterer Therapielinie derzeit in der Durchführung einer alloSZT. Das Verfahren ist jedoch mit hohen therapieassoziierten Mortalitätsraten verbunden: Die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalitätsrate beträgt 20 bis 29 % (29, 30), die akute und chronische Graft-versus-Host-Disease (*GvHD, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion*) tritt bei 51 % bzw. 42 % der Patienten auf. Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten nicht für eine alloSZT geeignet, erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender (31).

Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte somit bislang keine Aussicht auf Heilung. Die alloSZT als bislang einzig kurative Therapieoption kann aufgrund der Aggressivität der Therapie nur in seltenen Fällen durchgeführt werden und ist zudem mit einem hohen Mortalitätsrisiko und einer häufig lebenslänglichen Einschränkung durch die akute bzw. chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion verbunden. Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel kam meist nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung ohne heilende Intention in Frage (schicksalhafter Verlauf). Die Lebenserwartung lag bei wenigen Monaten, die Patienten waren in einer ausweglosen Situation.

Die **JULIET**-Studie zeigt für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens bzw. ein anhaltendes, stabiles Plateau. So lag die Überlebensrate der stark vorbehandelten Patienten nach 12 Monaten bei 48,2 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 40,0 % und lag nach 33 Monaten noch bei 37,6 %. Das Plateau stabilisiert sich bereits nach 24 Monaten und bleibt auch nach einer Beobachtungszeit von 33 Monaten auf unverändert hohem Niveau. Bei Patienten, die eine komplette Remission erreichten und somit keine nachweisbare Tumorlast mehr hatten, lag das Gesamtüberleben sogar bei 90,6 % nach 12 Monaten, 75,4 % nach 24 Monaten, und 75,4 % bei 33 Monaten. Diese deutliche Plateaubildung auch nach fast 3-jähriger (33 Monate) medianer Nachbeobachtungszeit ist charakteristisch für eine heilende Therapie.

Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Dies gilt für das Erreichen einer Komplettremission (38,3 %) ebenso wie für die Dauer des Ansprechens: Nach bereits 21 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein über den weiteren Betrachtungszeitraum stabiles Plateau. 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. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie sowie schwerwiegende neurologische Ereignisse existieren klare Behandlungsvorgaben bzw. symptomorientierte Therapieoptionen.

Für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel eine reelle Chance auf Heilung und verbessert drastisch die Prognose dieser Patienten.

### 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 des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL)**

Die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland wird durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) auf Basis der Landeskrebsregister ermittelt. Aus der Datenbank des ZfKD sind nur Angaben zur Prävalenz für die Gesamtheit der Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-Codes C82 bis C88) verfügbar. Die Fünfjahresprävalenz hierfür liegt im Bezugsjahr 2016 über alle Altersgruppen bei 34.765 Fällen für Männer und bei 29.384 Fällen für Frauen (32). Der Datenbank des *Haematological Malignancies Research Network* (HMRN) zufolge liegt die Fünfjahresprävalenz des DLBCL im Vereinigten Königreich bei 27,0 Fällen je 100.000 Einwohner (Datenbasis 2007 – 2016) (33). Übertragen auf Deutschland würde dies basierend auf einer Einwohnerzahl von 83,0 Millionen (40.988,0 Millionen Männer und 42.054,2 Millionen Frauen) (34) einer absoluten Anzahl von 22.410 DLBCL-Erkrankungen ( $27,0 \times 83,0 \text{ Millionen} / 100.000$ ) in einem Zeitraum von fünf Jahren entsprechen. Auf Basis des aktuellen Datenschnittes können keine geschlechtsspezifischen Daten dem HMRN entnommen werden. Allerdings geht aus den alten Daten hervor, dass die Fünfjahresprävalenz von Männern im Vergleich zu den Frauen höher ist (29,6 je 100.000 bei Männern und 25,0 je 100.000 bei Frauen). Im Jahr 2017 lagen gemäß der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten 17.127 Diagnosen mit ICD-10-Code C83.3 bei Männern und 13.997 bei Frauen vor (35).

Zur Inzidenz des DLBCL sind aus der Datenbank des ZfKD ebenfalls keine spezifischen Daten verfügbar. Angaben zur Inzidenz finden sich nur auf Ebene des übergeordneten ICD-Codes C83 (DLBCL: C83.3) (36). Dem vom Robert Koch-Institut (RKI) publizierten Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 ist jedoch zu entnehmen, dass im Jahr 2016 bei Frauen 2.430 neue DLBCL-Fälle diagnostiziert wurden, bei Männern waren es 2.630 (37). Dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von 6,1 Fällen ( $5.060 / 83,0 \text{ Millionen} \times 100.000$ ) je 100.000 Einwohner bei einer Bevölkerungszahl von 83,0 Millionen (34). Die Datenbank des HAEMACARE-Projekts fasst die Daten aus 44 europäischen Registern zusammen. Die Inzidenz wird hieraus europaweit auf 3,8 Fälle je 100.000 Einwohner beziffert (38). Für die Inzidenz des DLBCL wird für die weitere Berechnung der Größe der Zielpopulation eine Spanne von 3,8 bis 6,1 Fällen je 100.000 Einwohner bzw. 3.162

( $3,81 \times 83,0$  Millionen / 100.000) bis 5.060 Fällen pro Jahr angenommen. Insgesamt ist die Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Jährliche Inzidenz des DLBCL

Datenquelle	Jährliche Inzidenz je 100.000 Einwohner		
	Insgesamt	Männer	Frauen
HAEMACARE	3,8 (3.162)	4,1	3,6
RKI-Bericht 2016	6,1 <sup>a</sup> (5.060 <sup>b</sup> )	2.630 <sup>b</sup>	2.430 <sup>b</sup>

a: Ermittelt auf Basis einer Bevölkerungszahl von 83,0 Millionen (Stand: 30.09.2018) (34).  
b: Mittlere jährliche Fallzahl 2011 bis 2013 bei Erwachsenen (ab 15 Jahren).  
RKI: Robert Koch-Institut  
Quelle: HAEMACARE (38); RKI-Bericht 2016 (37).

### Erwachsene Patienten mit DLBCL

Auf Basis der tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten des Statistischen Bundesamts lässt sich der Anteil der erwachsenen Patienten auf 99,4 % beziffern (35). Daraus ergibt sich eine Spanne von 3.143 bis 5.030 Neuerkrankungen bei Erwachsenen pro Jahr ( $99,4 \% \times 3.162$  Patienten bzw.  $99,4 \% \times 5.060$  Patienten).

### Rezidierte oder refraktäre DLBCL Patienten

Die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft ESMO gibt den Anteil der Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung mit etwa 30 % an. Dies entspricht, angewandt auf die ermittelte Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland, bei Erwachsenen 943 bis 1.509 Patienten ( $30 \% \times 3.143$  Patienten bzw.  $30 \% \times 5.030$  Patienten).

Tisagenlecleucel kann laut Zulassung bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien angewendet werden. Spätere Linien schließen prinzipiell alle Patienten mit r/r DLBCL nach Zweitlinientherapie ein. In der Zweilinietherapie wird, eine entsprechende Eignung der Patienten vorausgesetzt, eine autologe Stammzelltransplantation empfohlen. Damit können innerhalb des Anwendungsgebiets - r/r DLBCL nach einer Zweitlinientherapie oder später – folgende Patientengruppen unterschieden werden:

- Für autologe SZT ungeeignete r/r-DLBCL-Patienten mit nach Salvage-Chemotherapie rezidivierter / auf Salvage-Chemotherapie refraktärer Erkrankung.
- Für autologe SZT geeignete r/r-DLBCL-Patienten
  - mit auf Salvage-Chemotherapie refraktärer Erkrankung,
  - mit Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie (ohne nachfolgende autoSZT) und Rezidiv nach Salvage-Chemotherapie oder

- mit Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie (mit nachfolgender autoSZT) und Rezidiv nach Stammzelltransplantation.

*Für autologe Stammzelltransplantation ungeeignete r/r-DLBCL-Patienten mit nach Salvage-Chemotherapie rezidivierter / auf Salvage-Chemotherapie refraktärer Erkrankung*

Faktoren, die die Durchführung einer autoSZT bei Patienten mit r/r DLBCL beeinflussen sind neben dem Alter z. B. bestehende Komorbiditäten. Gemäß der Leitlinie der DGHO wird für Patienten über 60 bis 70 Jahre eine autologe Stammzelltransplantation nicht empfohlen (9). Laut tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten des Statistischen Bundesamtes sind 78 % der Personen über 60 Jahre alt, und 56 % sind über 70 Jahre alt. Pro Jahr sind folglich 528 bis 1.177 Patienten mit r/r DLBCL nicht für eine autoSZT geeignet (56 % × 943 Patienten bzw. 78 % × 1.509 Patienten).

Diese Patienten erhalten als Zweitlinienbehandlung eine Salvage-Chemotherapie.

- In der CORAL-Studie sprachen 63 % dieser Patienten auf die Salvage-Chemotherapie in der zweiten Linie an, 37 % erreichten im Umkehrschluss somit nicht die erforderliche Remission (25, 39). Demnach sind 37 % der Patienten dieser Gruppe refraktär auf die Salvage-Chemotherapie in der Zweitlinie. Dies sind 195 bis 435 Patienten (37 % × 528 Patienten bzw. 37 % × 1.177 Patienten).
- Entsprechend dem Anteil von 63 % zeigten 333 bis 742 Patienten (63 % × 528 Patienten bzw. 63 % × 1.177 Patienten) der für eine autoSZT nicht geeigneten Patienten eine Remission nach Salvage-Chemotherapie. Angaben zum Anteil dieser Untergruppe, welcher nach Remission rezidiviert, sind in der Fachliteratur kaum zu finden. El Gnaoui et al. berichten einen Anteil von 26 % nach einer Therapie mit R-GemOx (Rituximab plus Gemcitabin, Oxaliplatin) (40). Wird dieser Anteil näherungsweise herangezogen, entwickeln 87 bis 193 Patienten, welche für eine autoSZT ungeeignet sind aber auf eine Salvage-Chemotherapie in der Zweitlinie ansprechen, ein Rezidiv (26 % × 333 Patienten bzw. 26 % × 742 Patienten).

*Für autologe SZT geeignete r/r-DLBCL-Patienten*

- mit auf Salvage-Chemotherapie refraktärer Erkrankung,
- mit Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie (ohne nachfolgende autoSZT) und Rezidiv nach Salvage-Chemotherapie oder
- mit Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie (mit nachfolgender autoSZT) und Rezidiv nach Stammzelltransplantation.

Unter der Annahme, dass der Großteil der Patienten (56 bis 78 %) mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nicht für eine autologe SZT geeignet sind, gilt im Umkehrschluss für den Anteil geeigneter Patienten eine Spanne von 23 bis 45 %. Somit kommen 347 bis 424 Patienten (23 % × 1.509 Patienten bzw. 45 % × 943 Patienten) für die autoSZT infrage.

- Entsprechend der oben bereits herangezogenen CORAL-Studie erreichten 37 % der Patienten keine Remission (25, 39). Insgesamt sind damit 128 bis 157 Patienten, welche grundsätzlich für eine autoSZT geeignet sind, refraktär auf die Salvage-Therapie, d. h. sie sprechen nicht auf diese Therapie an ( $37 \% \times 347$  Patienten bzw.  $37 \% \times 424$  Patienten).

Eine weitere Patientengruppe im Anwendungsgebiet sind Patienten, welche für eine autoSZT geeignet sind und eine Remission auf die Salvage-Chemotherapie erreichen. Hierbei werden diejenigen Patienten differenziert, welche

- eine autoSZT erhalten und danach ein Rezidiv entwickeln sowie diejenigen, welche,
- trotz genereller Eignung und Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie ein Rezidiv entwickeln, ohne eine autoSZT erhalten zu haben.

Laut CORAL-Studie erfolgte eine Transplantation bei 51 % der Patienten, bei denen sie angestrebt wurde (25, 39). In der ORCHARRD-Studie, einem randomisierten Vergleich von Ofatumumab (O) und Rituximab (R), jeweils in Kombination mit Dexamethason, hochdosiertem Ara-C (Cytarabin) und Cisplatin (DHAP) sowie nachfolgender autoSZT bei Patienten mit r/r DLBCL, wurde ein Anteil von 35 % berichtet (41). Im Mittel erhielten damit 43 % der geeigneten Patienten eine autoSZT. Wiederum ist im Umkehrschluss daraus abzuleiten, dass bei durchschnittlich 57 % der geeigneten Patienten keine autologe Transplantation erfolgte. Unter Bezugnahme auf die oben dargestellten Annahmen, dass 63 % der autoSZT-geeigneten Patienten eine Remission erreichen und 37 % ein entsprechendes Ansprechen verfehlen, kann approximativ angenommen werden, dass sich die 57 % nicht transplantierten Patienten aus den 37 % Patienten zusammensetzen, die wegen ausbleibender Remission nicht transplantiert werden sowie aus 20 %, die zwar eine Remission erreicht haben, aber aus anderen Gründen nicht transplantiert werden konnten. In analoger Vorgehensweise kann angenommen werden, dass sich die 63 % Patienten, die eine Remission erreicht haben, aus den 43 % der Patienten zusammensetzen, welche transplantiert wurden sowie aus 20 % der Patienten mit vollständiger Remission (CR), die keine SZT erhielten. Bezogen auf die Gesamtheit der SZT-geeigneten Patienten mit Remission sind das 32 % ( $20 / 63 \times 100 = 32 \%$ ) und 68 % ( $43 / 63 \times 100 = 68 \%$ ). Zur Ermittlung der Anzahl nicht transplantierten Patienten, die trotz Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie ein Rezidiv erleiden, wird der von El Gnaoui et al berichtete Rezidiv-Anteil von 26 % auf das Therapieregime Rituximab plus Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx) herangezogen (40).

- Folglich erreichen von den Patienten mit Eignung für eine autoSZT 267 bis 219 Patienten eine Remission ( $63 \% \times 347$  Patienten bzw.  $63 \% \times 424$  Patienten). Von diesen werden 70 bis 85 Patienten nicht transplantiert ( $32 \% \times 267$  Patienten bzw.  $32 \% \times 219$  Patienten). 18 bis 22 Patienten entwickeln später ein Rezidiv ( $26 \% \times 70$  Patienten bzw.  $26 \% \times 85$  Patienten).
- Transplantiert werden 149 bis 182 der Patienten mit Remission ( $68 \% \times 267$  Patienten bzw.  $68 \% \times 219$  Patienten). Die Häufigkeit von Rezidiven bei diesen Patienten lässt

sich aus der CORAL-Studie ermitteln. Insgesamt erfolgte hier bei 255 Patienten eine autoSZT, 75 (29 %) dieser Patienten entwickelten ein Rezidiv (26). 43 bis 53 der transplantierten Patienten erleiden also im späteren Verlauf ein Rezidiv (29 %  $\times$  149 Patienten bzw. 29 %  $\times$  182 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 Daten des Statistischen Bundesamts zeigen einen Trend zu einer Zunahme der Gesamtzahl der vorliegenden DLBCL-Diagnosen in den vergangenen Jahren (2013: 25.401; 2014: 26.302; 2015: 26.732; 2016: 29.257; 2017: 31.124) (35). Für die Inzidenz des DLBCL ist jedoch keine wesentliche Änderung in den nächsten fünf Jahren zu erwarten. Die Entwicklung der Inzidenz lässt sich aus den Daten des ZfKD zu neu gestellten Diagnosen mit dem Indikationsschlüssel C83 in den Jahren 2009 bis 2014 ableiten, also ab dem Zeitpunkt, zu dem die Landesregister flächendeckend etabliert wurden. Hier zeichnet sich in Bezug auf die Inzidenz in den Jahren 2009 bis 2013 ein Trend zu einer Zunahme ab, wobei sich die Zahl der Neudiagnosen von Jahr zu Jahr um etwa 200 erhöhte. Zum Jahr 2014 nahm die Zahl der Neudiagnosen jedoch wieder ab (32). Es ist anzunehmen, dass dies ebenso für die Inzidenz des DLBCL gilt. Da die jährliche Zunahme innerhalb der ermittelten Spanne liegt und zum Jahr 2014 wieder eine Abnahme innerhalb der ermittelten Spanne beobachtet wurde, kann angenommen werden, dass die Inzidenz des DLBCL auch in den kommenden fünf Jahren zwischen 3.162 und 5.060 neuen Fällen pro Jahr liegen wird.

Tabelle 3.4: Voraussichtliche Entwicklung der Inzidenz des DLBCL

<b>Jahr</b>	<b>Jährliche Inzidenz (Fälle)</b>
2018	3.162 bis 5.060
2019	3.162 bis 5.060
2020	3.162 bis 5.060
2021	3.143 bis 5.060
2022	3.162 bis 5.060

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Tisagenlecleucel	666 [Min: 514; Max: 817]	584 [Min: 451; Max: 717]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 kann laut Zulassung bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien angewendet werden. Prinzipiell sind also alle Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung auf die Zweitlinientherapie geeignet. Relevant für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind die Angaben zur Inzidenz, da die Behandlung lediglich einmal erfolgt. Die Herleitung der Größe der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in Abbildung 1 und Tabelle 3.6 dargestellt.

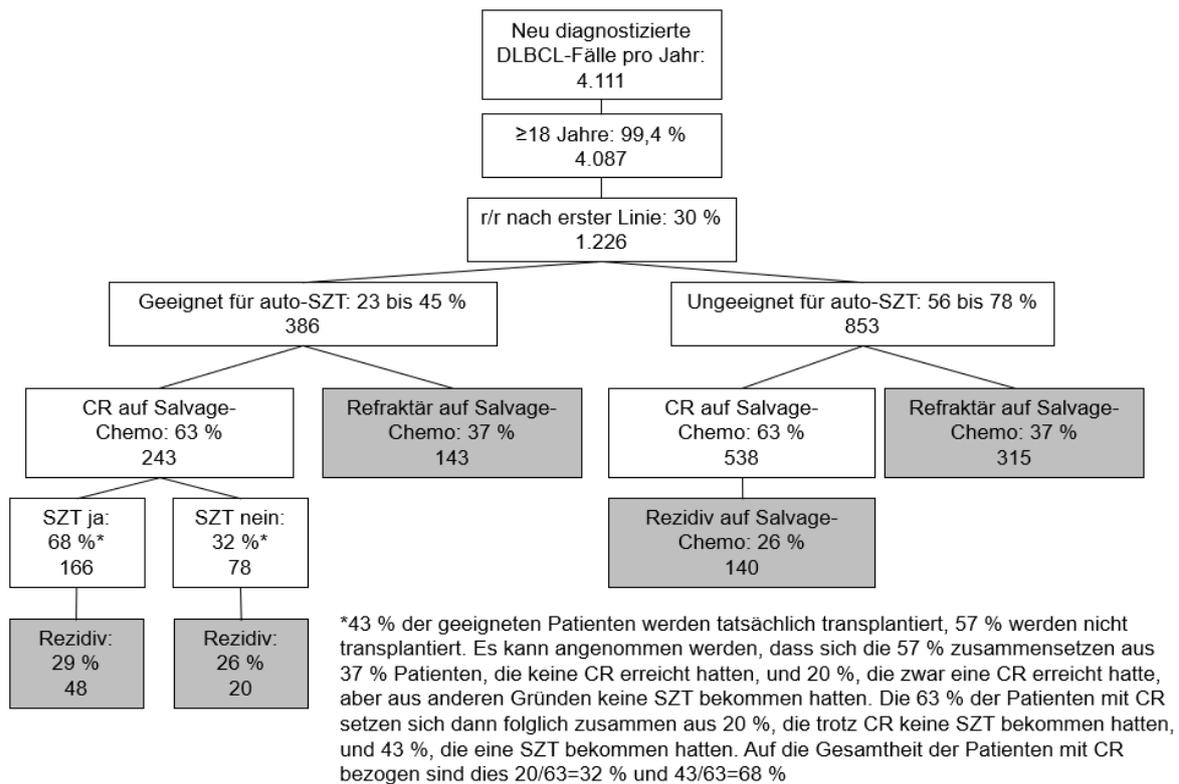
Abbildung 1: Flussdiagramm zur Herleitung der Patientenzahlen (42)<sup>2</sup><sup>2</sup> Prozentangaben sind gerundet und können sich auf über 100% addieren.

Tabelle 3.6: Herleitung der Größe der Zielpopulation in Deutschland (43)

Eigenschaften	Annahme	Mittelwert	Minimum	Maximum	Quelle
Neu diagnostizierte DLBCL-Fälle pro Jahr		4.111	3.162	5.060	(32, 38)
Davon ≥ 18 Jahre	99,4 %	4.087	3.143	5.030	(35)
Davon r/r DLBCL nach Erstlinientherapie	30 %	1.226	943	1.509	(11)
Davon ungeeignet für eine autologe SZT (> 60 bis 70 Jahre)	56 bis 78 %	853	528	1.177	(9, 35)
Geeignet für eine autologe SZT	23 bis 45 %	386	347	424	(25, 39)
<b>Für autologe SZT ungeeignete r/r-DLBCL-Patienten mit nach Salvage-Chemotherapie rezidivierter / auf Salvage-Chemotherapie refraktärer Erkrankung</b> ([%] bezogen auf die Anzahl für eine autoSZT ungeeigneter Patienten)					
Refraktär auf Salvage-Therapie	37 %	315	195	435	(44)
Mit Therapieansprechen (63 %) und Entwicklung eines Rezidivs	26 %	140	87	193	(40)
<b>Für autologe SZT geeignete r/r-DLBCL-Patienten mit auf Salvage-Chemotherapie refraktärer Erkrankung</b>					
Refraktär auf Salvage-Therapie	37 %	143	157	128	(25, 39)
<b>Für autologe Stammzelltransplantation geeignete r/r -DLBCL-Patienten mit Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie (ohne nachfolgende SZT) und Rezidiv nach Salvage-Chemotherapie</b>					
Patienten mit Therapieansprechen (63 %) ohne nachfolgende SZT	32 %	78	85	70	(25, 39, 41)
Davon rezidiviert	26 %	20	22	18	(40)
<b>Für autologe Stammzelltransplantation geeignete r/r -DLBCL-Patienten mit Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie (mit nachfolgender SZT) und Rezidiv nach Stammzelltransplantation</b>					
Patienten mit Therapieansprechen (63 %) mit nachfolgender SZT	68 %	166	182	149	(25, 39)
Rezidiv nach autologer SZT	29%	48	53	43	(26)
<b>Zielpopulation für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel (Patienten pro Jahr)</b>					
Erwachsene mit r/r DLBCL	-	666 (315+140+143 +20+48)	514 (195+87+157 +22+53)	817 (435+193+128 +18+43)	-
Erwachsene mit r/r DLBCL – Anzahl GKV-Versicherte	87,7%	584	451	717	

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung betrug im Jahr 2018 87,7 %; dies entspricht 72,8 Millionen GKV-Versicherten bei 83,0 Millionen Einwohnern im Bezugsjahr 2018 in Deutschland (34, 45). Auf Basis dieser Berechnungsgrundlage erkranken somit in Deutschland jährlich im Mittel 584 Patienten an einer r/r DLBCL innerhalb des GKV-Systems (Spanne: 451 bis 717).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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	Erwachsene mit r/r DLBCL	Erheblich	584 [Min: 451; Max: 717]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 3.2.1 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Die herangezogenen Quellen wurden aktualisiert; 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 10. Januar 2020 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut) bzw. am 10. 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. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375-90.
2. Hedstrom, G., Hagberg, O., Jerkeman, M., Enblad, G., Swedish Lymphoma Study, G. The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma - a population-based study. *Acta Oncol* 2015; 54(6): 916-23.
3. Issa, D. E., van de Schans, S. A., Chamuleau, M. E., Karim-Kos, H. E., Wondergem, M. et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. *Haematologica* 2015; 100(4): 525-33.
4. Lossos, I. S. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(26): 6351-7.
5. Camicia, R., Winkler, H. C., Hassa, P. O. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review. *Mol Cancer* 2015; 14: 207.
6. Gouveia, G. R., Siqueira, S. A., Pereira, J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34(6): 447-51.
7. Rusconi, C., Guerrera, M. L., Tedeschi, A., Zancanella, M., Gotti, M. et al. Outcome of Transformed Marginal Zone Lymphomas Treated in the Rituximab Era. *Blood* 2015; 126(23): 5098.
8. Casulo, C., Burack, R. W., Friedberg, J. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(1): 40-7.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. Stand: 11.2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 12.02.2020]. 2018.
10. American Cancer Society (ACS). Signs and Symptoms of Non-Hodgkin Lymphoma [online]. Stand: 01.08.2018. URL: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html> [Zugriff: 19.06.2019]. 2018.
11. Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M. et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5: v116-25.

12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 1.2020 - January 22, 2020 [online]. Stand: 22.01.2020. URL: <https://www.nccn.org> [Zugriff: 12.02.2020]. 2020.
13. Cheson, B. D. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol* 2015; 4(1): 5.
14. De Paepe, P., De Wolf-Peeters, C. Diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas comprising several distinct clinicopathological entities. *Leukemia* 2007; 21(1): 37-43.
15. Alizadeh, A. A., Eisen, M. B., Davis, R. E., Ma, C., Lossos, I. S. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403(6769): 503-11.
16. Campo, E., Swerdlow, S. H., Harris, N. L., Pileri, S., Stein, H. et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117(19): 5019-32.
17. Shipp, M. A., Harrington, D. A., Anderson, J. R., Bonadonna, G., Brittinger, G. et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 987-94.
18. Ziepert, M., Hasenclever, D., Kuhnt, E., Glass, B., Schmitz, N. et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(14): 2373-80.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Axicabtagen-Ciloleucel [online]. Stand: 02.05.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf) [Zugriff: 04.03.2020]. 2019.
20. Raut, L. S., Chakrabarti, P. P. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer* 2014; 3(1): 66-70.
21. Thompson, C. A., Ghesquieres, H., Maurer, M. J., Cerhan, J. R., Biron, P. et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3506-12.
22. Sehn, L. H., Donaldson, J., Chhanabhai, M., Fitzgerald, C., Gill, K. et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5027-33.
23. Friedberg, J. W. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 498-505.

24. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800-8.
25. Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4184-90.
26. Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., Gill, D., Linch, D. et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(2): 216-21.
27. Thieblemont, C., Coiffier, B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007; 25(14): 1916-23.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Pixantron [online]. Stand: 16.05.2013. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1712/2013-05-16\\_AM-RL-XII\\_Pixantron\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1712/2013-05-16_AM-RL-XII_Pixantron_BAnz.pdf) [Zugriff: 04.03.2020]. 2013.
29. van Kampen, R. J., Canals, C., Schouten, H. C., Nagler, A., Thomson, K. J. et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29(10): 1342-8.
30. Robinson, S. P., Boumendil, A., Finel, H., Blaise, D., Poire, X. et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(3): 365-71.
31. Klyuchnikov, E., Bacher, U., Kroll, T., Shea, T. C., Lazarus, H. M. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(1): 1-7.
32. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: DLBCL (C82-C88). 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: 10.01.2020]. 2019.
33. Haematological Malignancies Research Network (HMRN). Prevalence [online]. URL: <https://www.hmrn.org/statistics/prevalence> [Zugriff: 25.06.2019]. 2019.
34. 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: 10.01.2020]. 2020.

35. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2017 (Auszug) [online]. Stand: 27.11.2018. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html> [Zugriff: 19.06.2019]. 2018.
36. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: DLBCL (C83). 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: 10.01.2020]. 2019.
37. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. Stand: 06.12.2017. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html) [Zugriff: 25.10.2019]. 2017.
38. Sant, M., Allemani, C., Tereanu, C., De Angelis, R., Capocaccia, R. et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19): 3724-34.
39. Gisselbrecht, C., Schmitz, N., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C. et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4462-9.
40. El Gnaoui, T., Dupuis, J., Belhadj, K., Jais, J. P., Rahmouni, A. et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1363-8.
41. van Imhoff, G. W., McMillan, A., Matasar, M. J., Radford, J., Ardeschna, K. M. et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(5): 544-51.
42. Novartis. Flussdiagramm zur Herleitung der Patientenzahlen. 2020.
43. Novartis. Herleitung der Patientenzahlen für die Indikation Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) - AWG B. 2020.
44. Wilson, W. H., Gutierrez, M., O'Connor, P., Frankel, S., Jaffe, E. et al. The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. *Semin Oncol* 2002; 29(1 Suppl 2): 41-7.
45. 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: 10.01.2020]. 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 Patient 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 3-8 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 3-8: 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>	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL	Infusion	Einmalige Gabe	Ein Tag
<p>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.</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 3-8 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 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Tisagenlecleucel <sup>a</sup>	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL	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 3-10 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 3-10: 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) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tisagenlecleucel <sup>a</sup>	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL	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 3-10 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 beträgt für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL gewichtsunabhängig 0,6 bis  $6,0 \times 10^8$  Zellen (1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-11: 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>

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Herstellerabgabepreis (HAP) beträgt 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 3-12 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 3-12: 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>	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL	Leukapherese	Einmalig vor Herstellung	Einmalig vor Herstellung	
		<b>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</b>			
		Fludarabin	1	3	
		Cyclophosphamid	1	3	
		<u>ALTERNATIV:</u> <sup>d</sup>			
		Bendamustin	1	2	
		<b>Sonstige Leistungen</b>			
		Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)			
		Fludarabin	1	3	
		Cyclophosphamid	1	3	
		Bendamustin	1	2	
		<b>Prämedikation</b>			
Paracetamol	Einmalig vor Infusion	Einmalig vor Infusion			
H1-Antihistaminikum	Einmalig vor Infusion	Einmalig vor Infusion			

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. Daher wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie 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 im 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)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 vgl. 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 Kymriah Infusion 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 ( $25 \text{ mg} / \text{m}^2$  i. v. täglich für drei Tage) und Cyclophosphamid ( $250 \text{ mg} / \text{m}^2$  i. v. täglich für drei Tage ab dem Tag der ersten Gabe von Fludarabin).

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

- Bendamustin ( $90 \text{ mg} / \text{m}^2$  i. v. täglich für zwei Tage).

Die Dosierung von Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin ist abhängig von der Körperoberfläche des Patienten. Erwachsenen Patienten sind gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ durchschnittlich 1,75 m groß und wiegen durchschnittlich 74,7 kg. Dementsprechend beträgt die Körperoberfläche nach Dubois & Dubois  $1,90 \text{ m}^2$  (5). Die Dosierung und der Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin sind in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin

<b>Lymphozytendepletierende Chemotherapie (LC)</b>	<b>Körperoberfläche (KOF)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 2 bzw. 3 Tagen pro Jahr)</b>
Fludarabin	1,90 m <sup>2</sup>	25 mg / m <sup>2</sup> x 1,90 m <sup>2</sup> = 47,5 mg	3 x 47,50 mg = 142,5 mg
Cyclophosphamid	1,90 m <sup>2</sup>	250 mg / m <sup>2</sup> x 1,90 m <sup>2</sup> = 475 mg	3 x 475 mg = 1.425 mg
Bendamustin <sup>a</sup>	1,90 m <sup>2</sup>	90 mg / m <sup>2</sup> x 1,90 m <sup>2</sup> = 171 mg	2 x 171 mg = 342 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 des Verbrauches von Fludarabin:*

$$25 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 47,5 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 47,5 \text{ mg pro Tag} \times 3 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 142,5 \text{ mg pro Jahr}$$

*Berechnung des Verbrauches von Cyclophosphamid:*

$$250 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 475 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 475 \text{ mg pro Tag} \times 3 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 1.425 \text{ mg pro Jahr}$$

*Berechnung des Verbrauches von Bendamustin:*

$$90 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2 = 171 \text{ mg}$$

$$\rightarrow 171 \text{ mg pro Tag} \times 2 \text{ Behandlungstage pro Jahr} = 342 \text{ mg pro Jahr}$$

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 der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen; Änderungsfassung mit Stand 31.01.2018) wird ein Zuschlag von 81,00 € für die Herstellung Zytostatika-haltiger, parenteraler Zubereitungen berechnet (6).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Leukapherese</b>	
Möglichkeit 1 Leukapherese (stationär)	3.839,92
Möglichkeit 2 Leukapherese (ambulant)	Keine veröffentlichten Daten vorhanden
<b>Lymphozytendepletierende Chemotherapie (LC) und Infusion mit Tisagenlecleucel</b>	
Möglichkeit 1 LC ambulant Infusion <sup>a</sup> stationär Fludarabin + Cyclophosphamid	LC ambulant: 392,97 (334,20 + 58,77) Infusion stationär: 2.538,39 <b>Insgesamt: 2.931,36</b>
Möglichkeit 1 LC ambulant Infusion <sup>a</sup> stationär Bendamustin <sup>b</sup>	LC ambulant: 1.218,64 Infusion stationär: 2.538,39 <b>Insgesamt: 3.757,03</b>
Möglichkeit 2 LC und Infusion <sup>a</sup> in einem stationären Aufenthalt	9.090,86
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00
<p>a: Anfallende DRG bei der Infusion beinhalten Kosten von Paracetamol und H1-Antihistaminikum.</p> <p>b: Alternative Behandlung: Wenn es beim Patienten im 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</p>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 bereits OPS Codes (5-410.10 Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation, Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende) und passende DRG (z. B. A42C – Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC). Diese sind jedoch basierend auf spezifischen Erlösen und Verweildauern für Stammzelltransplantations-Patienten berechnet worden. Demnach kann vermutlich 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 beim DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) im Februar 2018 eingereicht (7). Entsprechend dem OPS-Vorschlag wurde im OPS-Katalog 2020 die Entnahme von peripheren T-Lymphozyten zur Herstellung von CAR-T Zellen ergänzt (8):

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 5-410.30 ist, entsprechend dem G-DRG-Definitionshandbuch, gegenwärtig jedoch nicht gruppierungsrelevant, d. h. er löst noch keine spezifische DRG aus, sondern resultiert in der Basis-DRG R61H. Eine entsprechende Anpassung dieser DRG an die Kosten für die Behandlung mit Tisagenlecleucel, d.h. Neugewichtung, bzw. die Implementierung einer neuen DRG ist aber nicht vor 2020 / 2021 zu erwarten da bei neuen Therapien über die Rechnungs-krankenhäuser durchschnittliche Kosten erst gesammelt werden müssen. Insofern lässt sich auch keine Aussage darüber treffen, inwieweit die Erlöse der Basis-DRG (R61H) kostendeckend sind. Für die Kosteneinschätzung werden deshalb näherungsweise die mittleren Verweildauern und die entsprechenden Erlöse der DRG 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.

R61H Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre

- aDRG-Entgelt: 1.906,04 Euro. (bei einem Bundesbasisfallwert 2020).
- Mittlere Verweildauer: 4,5 Tage.
- Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 10 Tage.
- Gesamt DRG-Entgelt: 2.538,39 (Annahme: Verweildauer 5 Tage).

Für die Leukapherese der SZT gibt es folgende Erlöse für folgende Verweildauern:

- A42C – Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation:
  - aDRG-Entgelt: 3.198,44 Euro: (bei einem Bundesbasisfallwert 2020).
  - Mittlere Verweildauer: 4,7 Tage.
  - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 9 Tage.
  - Gesamt DRG-Entgelt: 3.839,92 (Annahme: Verweildauer 5 Tage).

Informationen zu den Erlösen und Verweildauern wurden aus dem Fallpauschalen-Katalog 2020 und dem Webgrouper der Uniklinik Münster entnommen (9, 10).

#### *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 von Kymriah 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). Die Verabreichung folgender lymphozytendepletierender Chemotherapien werden empfohlen:

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

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

- Bendamustin ( $90 \text{ mg} / \text{m}^2$  i. v. täglich für zwei Tage).

Die lymphozytendepletierende Chemotherapie sollte laut Fachinformation zwei bis 14 Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel durchgeführt werden (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 separate stationäre Aufnahme für die Infusion von Tisagenlecleucel (LC ambulant und Infusion stationär).
- 2) Stationäre Aufnahme für lymphozytendepletierende Chemotherapie und Verabreichung 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 und Bendamustin fallen unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungen und Berücksichtigung von Verwurf (Annahme: Injektionsflasche wird nach jedem Tag verworfen) folgende Arzneimittelkosten an:

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

	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>	<b>Anzahl der Packungen pro Jahr<sup>a</sup></b>	<b>Jahrestherapiekosten in Euro<sup>a</sup></b>
Fludarabin	50 mg FLUDARABIN Accord Konzentration zur Herstellung einer Injektionslösung, Packung zu 1 Stück 118,26 <sup>b</sup>	111,40	3	334,20
Cyclophosphamid	500 mg ENDOXAN Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Packung zu 1 Stück 22,86 <sup>b</sup>	19,59	3	58,77
Bendamustin	100 mg BENDA NC Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates 321,15 <sup>b</sup>	304,66	4	1.218,64
a: Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin werden nur vor Infusion verabreicht; der Verbrauch an Packungen und die Jahrestherapiekosten beziehen sich nur auf diese Anwendung (Herleitung der Jahrestherapiekosten siehe (11)).				

	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>	<b>Anzahl der Packungen pro Jahr<sup>a</sup></b>	<b>Jahrestherapiekosten in Euro<sup>a</sup></b>
b: Zur Berechnung der Kosten der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion werden die wirtschaftlichsten Packungen von Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin herangezogen (Arzneimittelkosten für Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin gemäß Lauer-Taxe; Stand: 01. März 2020) (12-14). Fludarabin, Cyclophosphamid und Bendamustin werden in Abhängigkeit der Körperoberfläche dosiert. Zur Ermittlung der Körperoberfläche (Formel nach Dubois und Dubois) wurden das Durchschnittsgewicht (74,7 kg) und die durchschnittliche Körpergröße (1,75 m) für Erwachsene gemäß den Angaben des Bundesgesundheitsamts für Statistik herangezogen. Aus diesen Angaben ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,90 m <sup>2</sup> (5).				

Nach der Infusion von Tisagenlecleucel sollten sich Patienten laut Fachinformation mindestens bis 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 - anders als bei der Infusion der Stammzellen bei einer SZT - wurde von der DGHO ein Antrag beim DIMDI gestellt (7). Entsprechend des Vorschlags wurden im OPS-Katalog 2020 Codes für die Transfusion von CAR-T-Leukozyten ergänzt (8):

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 (C83.3) als Hauptdiagnose, ohne Kodierung eines OPS, wird, ohne Kodierung schwerwiegender Komplikationen, die DRG R61H ausgelöst: Lymphom

und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre.

- aDRG-Entgelt: 1.906,04 Euro. (bei einem Bundesbasisfallwert 2020).
- Mittlere Verweildauer: 4,5 Tage.
- Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 10 Tage.
- Gesamt DRG-Entgelt: 2.538,39 Euro (Annahme: Verweildauer 5 Tage)

Somit werden die Kosten für die lymphozytendepletierende Chemotherapie plus Kosten der Infusion (exklusive der Kosten für Tisagenlecleucel) auf 2.931,36 Euro (334,20 + 58,77 + 2.538,39) geschätzt.

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

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollte laut Fachinformation zwei bis 14 Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel durchgeführt werden (1). 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 von einer zehntägigen stationären Aufnahme ausgegangen. 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 (C83.3) als Hauptdiagnose, sowie Kodierung des nachfolgenden OPS,

- 8-543.32: Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie: 3 Tage: 2 Medikamente.

wird, ohne Kodierung schwerwiegender Komplikationen, die DRG R61H ausgelöst. R61H: Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre.

- aDRG-Entgelt: 1.906,04 Euro. (bei einem Bundesbasisfallwert 2020).
- Mittlere Verweildauer: 4,5 Tage.
- Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 10 Tage (Zuschlag ab Tag 11).
- Zuschlag ab Tag 11: 290,69 Euro pro Tag.
- Gesamt DRG-Entgelt: 6.090,86 Euro (Annahme: Verweildauer 17 Tage).

Als Verweildauer der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten werden sechs 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 R61H (0,079) wie folgt berechnet (7):

- Bundesbasisfallwert 2020 (3.679,62 Euro)  $\times$  Bewertungsrelation (0,079)  $\times$  Überschrittene Tage (7) = 2.034,83 Euro.

Somit betragen die Kosten für die stationäre, lymphozytendepletierende Chemotherapie zzgl. der Kosten für die Infusion (exklusive der Kosten für Tisagenlecleucel) in einem Aufenthalt 9.090,86 Euro ( $1.906,04 + 2.034,83 + 2.149,99$ ).

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.

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (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 3-16: 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>	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL	Leukapherese	3.839,92
		<b>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Infusion</b>	
		Fludarabin Cyclophosphamid	2.931,36
		<u>ALTERNATIV:</u> <sup>d</sup> Bendamustin	3.757,03

		<b>Sonstige Leistungen</b> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	
		Fludarabin und Cyclophosphamid	486
		Bendamustin	162
		<b>Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</b>	6.771,28 – 7.596,95
		<b>Sonstige GKV-Leistungen</b>	648
		<b>Prämedikation</b>	
		Paracetamol	Keine zusätzlichen Kosten
		H1-Antihistaminikum	Keine zusätzlichen Kosten
		<b>Alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen</b>	6.771,28 – 7.596,95
		<b>Alle sonstigen GKV-Leistungen</b>	648
<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. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht 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>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: 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 €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
Tisagenlecleucel <sup>c</sup>	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL	Arzneimittel: 275.000	6.771,28 – 7.596,95	648	282.419,28 – 283.244,95

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.

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.

### 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 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 einer der zwei gleichzeitig zugelassenen Therapien dieser Art. Patienten mit Rezidiv nach der Zweitlinientherapie oder ausbleibendem Ansprechen auf die zweite Therapielinie galten vor der Einführung der beiden neuartigen CAR-T Therapien als austherapiert. Aufgrund der Neuartigkeit der Therapie kann derzeit keine 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: 27.06.2019]. 2018.
2. PREU BOHLIG & PARTNER. GUTACHTEN von KYMRIAH - Kosten für Leukapherese. Stand: 12.06.2019. 2019.
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: 09.01.2020]. 2018.
4. 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.
5. 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.
6. 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\\_i.d.F.des\\_rechtskraeftigen\\_Schiedsspruches\\_01-2018.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Hilfstaxe_Anlage_3_i.d.F.des_rechtskraeftigen_Schiedsspruches_01-2018.pdf) [Zugriff: 08.01.2020]. 2018.
7. 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.
8. 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.
9. DRG-Research-Group. Webgrouper DRG-Research-Group [online]. URL: [https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com\\_webgrouper&Itemid=107&view=webgrouper](https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=107&view=webgrouper) [Zugriff: 08.01.2020]. 2020.
10. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Fallpauschalenkatalog 2020 [online]. Stand: 21.10.2019. URL: <https://www.g-drg.de/G-DRG->

System 2020/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog 2020 [Zugriff: 08.01.2020]. 2019.

11. Novartis. Herleitung der Jahrestherapiekosten für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion - AWG B. 2020.

12. 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.

13. 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.

14. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu BENDA NC 100 mg Pulver zur Herstellung eines infusionslösungskonzentrates [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 (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 erwachsenen DLBCL-Patienten

- 0,6 bis 6 x 10<sup>8</sup> 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.

### 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  $\text{H}_1$ -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

*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 Leukämiebelastung 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 3-18: Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom

<b>Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms</b>	<b>Behandlung</b>
<p><b>Prodromalsyndrom:</b> 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-Monozyten-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 (DMSO)

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.*

Tisagenlecleucel 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 Tisagenlecleucel verbundenen Risiken zu minimieren, muss der Zulassungsinhaber sicherstellen, dass die Krankenhäuser und die zugehörigen Einrichtungen, die Tisagenlecleucel 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 Zytokin-Freisetzungssyndroms sofort verfügbar sind.

Tisagenlecleucel 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 (3).

### 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 Tisagenlecleucel, 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 3-21 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 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
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 Autoimmun-erkrankung</li> <li>• Hämatologische Erkrankungen (inkl. aplastische Anämie und Knochenmark-versagen)</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 3-20: 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 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) <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- / Mono-klonalität 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				
<b>Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>				

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
CCTL019A2205B 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.</p> <p>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 / Agammaglobulinämie / Hypogammaglobulinämie</li> <li>• Hämatopoetische Zytopenien</li> <li>• Zerebrales Ödem</li> <li>• Entstehung replikationsfähiger Lentiviren</li> <li>• Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Mono-klonalität 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 3-21: 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><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p>	<p>Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>)</p> <p>Trainingsmaterial für Angehörige der</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<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> 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> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Neurologische Ereignisse: Häufig bis sehr häufig. <u>Neurologische Nebenwirkungen</u> Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von acht Wochen nach der Infusion auf und waren von vorübergehender Natur.</p> <p>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 %).</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p>	Gesundheitsberufe, Leitfaden für Patienten und Patienten-Notfallkarte
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> 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> <u>Infektionen und febrile Neutropenie:</u> 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.</p> <p>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 prophylaktisch Antibiotika angewendet werden und Kontrolluntersuchungen sollten vor und während der Behandlung mit Kymriah erfolgen. Es ist bekannt, dass</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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>	
Tumor-Lyse-Syndrom	Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> 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> <b>Tumor-Lyse-Syndrom</b> 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> TLS: Häufig. Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p>	
Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammglobulinämie / 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> 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> <b>Hypogammaglobulinämie</b> 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> 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. 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</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p><u>Länger anhaltende Zytopenien</u></p> <p>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</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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></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>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></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>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 Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 5.3</p> <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</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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 (<i>graft-versus-Host Disease</i>, GvHD) (1).</li> </ul> <p><u>Vorherige Knochenmarktransplantation</u></p> <p>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 (1).</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Graft versus Host Reaktion: Häufig 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> 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> <b>HBV Reaktivierung</b> 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 (1).</p> <p><u>Abschnitt 6.3 der Fachinformation (Dauer der Haltbarkeit)</u> 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> 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> Informationen zum Infusionsbeutel</p> <p><u>Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung)</u> 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). Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 5 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<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</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 6.3 der Fachinformation (Dauer der Haltbarkeit)</u></p> <p>Anleitung, dass Tisagenlecleucel innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden sollte.</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, bei der Verabreichung, bei der Aufbewahrung und bei der Beseitigung Vorsichtsmaßnahmen treffen sollten (1).</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 3 und 5 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p>	<p>Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>)</p> <p>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</p> <p><u>Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</u></p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung bei Männern und Frauen</u></p> <p>Vor Behandlungsbeginn mit Kymriah muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.</p> <p>Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei Patienten, die eine lymphozyten-depletierende Chemotherapie erhalten, finden Sie in den Fachinformationen der verwendeten lymphozytendepletierenden 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</p>	<p>Keine weiteren Maßnahmen</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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> <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</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>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 (<i>Nucleic Acid Test</i>, 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 medizinisches 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 Fortschreitens der Erkrankung und die anderen drei Patienten hatten eine vollständige Remission (CR) oder eine Komplettremission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes (CRi) und sind 1,5 bis 2 Jahre nach der Infusion noch am Leben (1).</p>	Keine weiteren Maßnahmen
Langzeitsicherheit	Keine Routinemaßnahmen	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Immunogenität	<p>Aufnahme in die Fachinformation in Abschnitt 4.8  <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u>  <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 (4):

„1. Anforderungen an die Qualifikation der Behandlungseinrichtung

1.1 Umfangreiche Erfahrung in der Behandlung der jeweiligen malignen Grunderkrankung

1.1.1 Bei großzelligen B-Zell-Lymphomen der Erwachsenen dokumentiert durch die Behandlung von  $\geq 50$  Fällen mit dieser Diagnose (C83.3 oder C85.1 nach ICD-10- GM-2018) in der Behandlungseinrichtung innerhalb von 3 Jahren, und die Teilnahme an Studien der German Lymphoma Alliance (GLA) oder einer vergleichbaren Studiengruppe.“ (4)

„1.2 Umfangreiche Erfahrung in der Zelltherapie

1.2.1 Dokumentiert durch die Meldung von  $>120$  allogenen Ersttransplantationen an das Deutsche Register für Stammzelltransplantationen/European Bone Marrow Transplantation Registry (DRST/EBMTR) innerhalb der 3 letzten ausgewerteten Jahre.“ (4)

„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 Anforderungen an die Qualifikation des Pflegedienstes:

1.3.2.1 Die Leitung und ihre Vertretung auf der Station für die Versorgung von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sind Gesundheits- und Krankenpfleger 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.

1.3.2.2 Jede Schicht wird geleitet von Gesundheits- und Krankenpflegern, 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.

1.3.3 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 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>3</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>4</sup> für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS<sup>5</sup> und CRES<sup>6</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) 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 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 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 einrichtungsinernen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)

---

<sup>3</sup> Standard Operating Procedure

<sup>4</sup> Standard Operating Procedure

<sup>5</sup> Zytokin-Freisetzungssyndrom

<sup>6</sup> CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom

- 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>7</sup> ist in der Regel nicht erforderlich. Allerdings muss gewährleistet sein, dass eine solche Unterbringung jederzeit möglich ist.

## 2.9 Ambulante Nachsorge

2.9.1 Eine ärztliche Betreuung gemäß Facharztstandard (Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie) muss ununterbrochen für die ambulante Nachsorge der Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, verfügbar sein.

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 einrichtungsübergreifenden 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

---

<sup>7</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.

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.“

Dabei ist zu beachten, dass diese Kriterien derzeit Gegenstand von Diskussionen im Gesundheitssystem sind. Insbesondere geht es dabei um die Festlegung der Mindestmenge von mindestens 120 allogenen Ersttransplantationen innerhalb der letzten 3 ausgewerteten Jahre. Mit der Verfügbarkeit von zusätzlichen potentiell kurativen Therapieoptionen ist zu erwarten, dass sich die Anzahl allogener Stammzelltransplantationen reduzieren wird und damit das Erreichen notwendiger Fallzahlen durch den Erfolg der neuen therapeutischen Option erschwert wird. Entsprechend erscheint eine Kombination aus Mengenvorgaben und CAR-T Expertise als Ersatz für die bisherige starre Mindestmenge sinnvoll und ist Gegenstand der laufenden Diskussionen.

*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 3.4.5 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 EPAR bzw. dem RMP Assessment report zu Kymriah (2, 3) sowie den tragenden Gründen zum G-BA Beschluss (4).

### 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: 27.06.2019]. 2018.
2. Novartis. EU Safety Risk Management Plan. Version 1.3. Stand: 30.11.2018. 2018.
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: 09.01.2020]. 2018.
4. 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 (diffus großzelliges B-ZellLymphom) [online]. Stand: 07.03.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG.pdf) [Zugriff: 17.09.2019]. 2019.

### 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*

Tabelle 3-22: 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)
1	Nicht zutreffend		ja

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.*