

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

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

Stand: 25.05.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
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.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	46
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92
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.....	95

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation gemäß WHO	13
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation	14
Tabelle 3-3: Risikoeinschätzung nach FLIPI	16
Tabelle 3-4: Inzidenz des FL (ICD-10 C82) für die Jahre 2010 – 2018	23
Tabelle 3-5: Prävalente Fälle des diagnostizierten FL bei erwachsenen Patienten für 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef	25
Tabelle 3-6: Altersdurchschnitt von prävalenten FL-Patienten für die Jahre 2015 bis 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef	26
Tabelle 3-7: Altersverteilung bei prävalenten FL-Patienten nach Altersgruppen für das Jahr 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef	26
Tabelle 3-8: Geschlechtsverteilung bei prävalenten FL-Patienten für die Jahre 2015 bis 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef	27
Tabelle 3-9: Prognose der Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenz (Fallzahlen) des FL in Deutschland.....	27
Tabelle 3-10: Prävalente Fälle des diagnostizierten FL bei erwachsenen Patienten in Deutschland für 2015 – 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef	28
Tabelle 3-11: Prognose der Entwicklung der prävalenten Fälle des diagnostizierten FL bei erwachsenen Patienten für die Jahre 2022 bis 2027	29
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-13: Herleitung der Patientenzahlen für Patienten mit FL innerhalb der Stichprobe der GKV-Routinedatenanalyse für das Jahr 2020	32
Tabelle 3-14: Extrapolation der Patientenzahlen für Patienten mit FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf die GKV-Population für das Jahr 2020.....	32
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-20: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-22: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin und Cyclophosphamid	48
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49
Tabelle 3-24: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Infusion von Kymriah®	50
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-26: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung.....	54
Tabelle 3-27: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung.....	54
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-29: Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom	65
Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte.....	73
Tabelle 3-31: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	74
Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung	76
Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Eingliederung des folliculären Lymphoms in die Klassifikation der WHO [Eigene Darstellung]	11
Abbildung 3-2: Stadieneinteilung des folliculären Lymphoms gemäß der Ann-Arbor- Klassifikation [Eigene Darstellung]	14
Abbildung 3-3: Prognose der Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenz (Fallzahlen) des FL [Eigene Darstellung]	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AST	Aminotransferase
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin (Vincristin), Prednison
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CLS	<i>Capillary leak syndrome</i>
CRES	CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DHAP	Dihydroxyacetonphosphat
DIC	<i>Disseminated intravascular coagulation</i>
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DMSO	Dimethylsulfoxid
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	<i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i>
FM	Fludarabin, Mitoxantron
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	<i>Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	<i>Graft-versus-Host Disease</i>
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HPF	<i>High Power Field</i>
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
IGH/BCL2	<i>IgG heavy chain lokus/ B-cell lymphoma 2</i>

Abkürzung	Bedeutung
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	<i>International Unit</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
LMU	Ludwig Maximilian Universität
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
MCP	Metoclopramid
NAT	<i>Nucleic Acid Test</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome
PFS	Progressionsfreies Überleben
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
POD	<i>Progression of disease</i>
r/r	Refraktär/rezidiert
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	<i>Standard Operating Procedure</i>
SZT	Stammzelltransplantation
TLS	Tumorlyse-Syndrom
WBC	<i>White blood cell</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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 gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].

Bei Tisagenlecleucel (Kymriah®) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Für Arzneimittel, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (ABl. L 18 vom 22.01.2000) über Arzneimittel für seltene Leiden, einen *Orphan-Drug-Status* besitzen, gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden.

In einem Beratungsgespräch zur zVT, das am 10.03.2022 stattfand, führte der G-BA aus, dass sowohl den vorliegenden Leitlinien als auch den Ausführungen der DGHO zu entnehmen ist, dass keine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht. Stattdessen wird auf eine patientenindividuelle Therapie, welche sich an verschiedenen Faktoren (u.a. Vortherapie, Zeit bis zum Rezidiv und Komorbiditäten) orientiert, abgestellt [2].

Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV für Tisagenlecleucel das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Dazu wird in diesem Dossier ein indirekter Vergleich der pivotalen Studie ELARA (CTL019E2202) mit der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL vorgelegt. In diesem Vergleich wird die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit der Wirksamkeit einer patientenindividuellen Therapie verglichen, welche damit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet entsprechen würde.

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 gemäß § 8 der AM-NutzenV fand am 10. März 2022 mit dem G-BA statt und wird unter der Vorgangsnummer 2021-B-452 geführt.

Da Tisagenlecleucel in der vorliegenden Indikation den Status eines *Orphan Drugs* besitzt, ist für die vorliegende Nutzenbewertung keine zVT zu benennen. Dennoch äußerte sich der G-BA im Beratungsprotokoll zu der zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet wie folgt:

„Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tisagenlecleucel:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes“[2].

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.

Das Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel wurde der aktuellen Fachinformation entnommen [1].

Die Benennung und Begründung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel folgt der Festlegung des G-BA im Beratungsgespräch vom 10. März 2022 [2].

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 (2018): Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation.; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 14.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 (Abs. 1) AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-452.

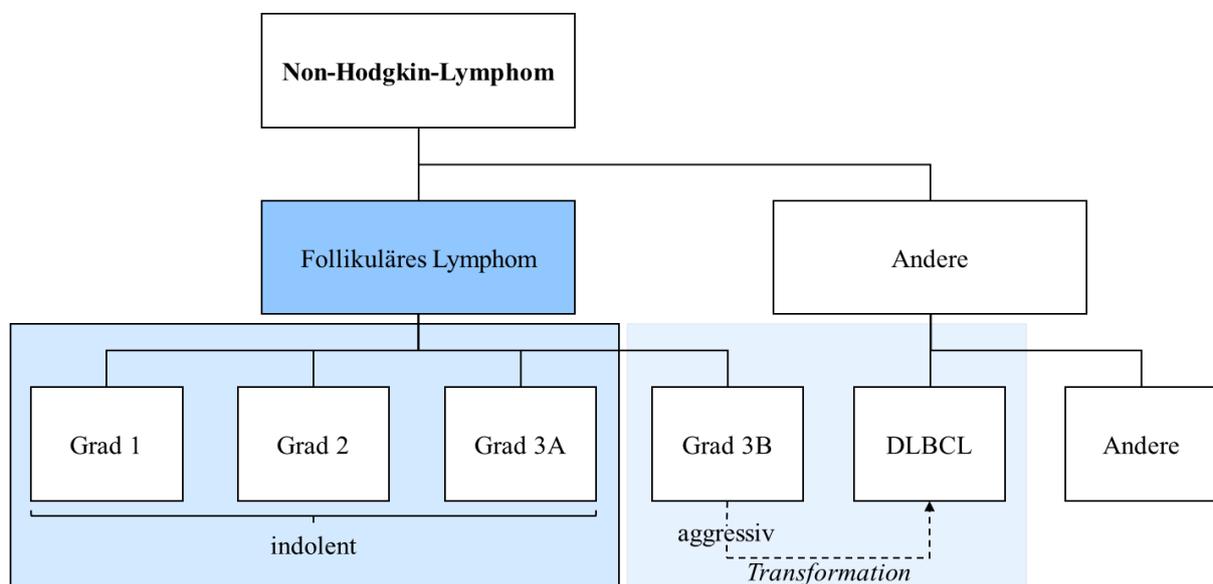
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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 folliculären Lymphoms

Das folliculäre Lymphom (FL) gehört zu der heterogenen Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und bildet neben dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) eines der häufigsten nodalen B-Zell-Lymphome [1]. Gemäß der Klassifikation der WHO werden folliculäre Lymphome durch eine histologische Analyse von Gewebeproben in die Grade 1 – 3B unterteilt, wobei die Grade 1, 2 und 3A zu den indolenten (d. h. langsam progredienten bzw. wachsenden) und der Grad 3B zu den aggressiven Lymphomen gezählt werden [2]. Die Grade 1 – 3A (etwa 95 % aller Patienten) und Grad 3B (5 %) unterscheiden sich aufgrund dessen in der empfohlenen Behandlung, die sich für Grad 3B abweichend nach den Empfehlungen für das DLBCL richtet.



DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Abbildung 3-1: Eingliederung des folliculären Lymphoms in die Klassifikation der WHO [Eigene Darstellung]

Das FL ist ein malignes Lymphom, das sich im lymphatischen System des Körpers bildet und Lymphfollikel in Lymphknoten und lymphatischen Organen befällt. Lymphfollikel sind kleine Kolonien von B-Lymphozyten, in denen die Differenzierung zu Plasmazellen oder B-Gedächtniszellen stattfindet. Das FL bildet sich aus B-Zellen des Follikelzentrums und besteht typischerweise aus Zentrozyten und Zentroblasten. In der Regel weist der Tumor zumindest ein teilweise follikuläres Muster auf. Sobald das Lymphom ein deutlich diffuses Wachstumsmuster aufweist und aus einem Rasen von Zentroblasten besteht, hat eine Transformation zum DLBCL stattgefunden. Der wesentliche Unterschied zwischen dem FL und dem DLBCL ist unter anderem das deutlich langsamere progrediente Wachstum des Tumors beim FL sowie für das FL charakteristische Mutationen der B-Zellen des Follikelzentrums. Bisher sind vier Varianten des FL bekannt [3]:

- *In situ* FL
- Primär intestinales FL
- Testikuläres FL
- Diffuse Variante des FL.

Pathogenese des follikulären Lymphoms

Ursache für die Entstehung des FL ist die zufällige Mutation eines einzelnen B-Lymphozyten. Bei ca. 90 % der Patienten findet eine Translokation zwischen Chromosom 14 und Chromosom 18 statt. Diese chromosomale t(14;18) Veränderung hat zur Folge, dass der Genlokus *B-cell lymphoma 2* (Bcl2) unter die Kontrolle des *Immunoglobulin heavy chain* (IGH) *enhancers* gestellt wird. Dies führt zu einer verstärkten Expression von BCL2, die Apoptose der B-Zelle wird gehemmt und der Fehler an die Tochterzellen weitergegeben [4-6]. Dadurch überleben die transformierten Zellen länger und verbreiten sich im lymphatischen Gewebe.

Genauere Ursachen für diese zufällige Mutation sind nicht bekannt. Einige epidemiologische Untersuchungen zeigen jedoch, dass verschiedene Umwelt- und Lebensstilfaktoren das Risiko an einem FL zu erkranken steigern. Dazu gehören Faktoren wie Rauchen und Passivrauchen, Exposition gegenüber Pestiziden und die berufliche Belastung mit Benzol [1, 4].

Klinische Symptomatik

Das FL kann über einen langen Zeitraum ohne klinische Symptome fortschreiten und wird daher bei der Mehrheit der Patienten erst in einem späten fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert. Ein Großteil der Patienten befindet sich zum Zeitpunkt der gesicherten Diagnose bereits in einem fortgeschrittenen Lebensalter (≥ 60 Jahre), ca. 25 % der Patienten sind jünger als 40 Jahre [7, 8]. Die Lymphome lösen häufig unspezifische Beschwerden von geringer Intensität aus, zu denen schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen an Hals, Achsel oder im Abdomen und die Beeinträchtigung der Hämatopoese gehören. Zudem berichten einige Patienten von unspezifischem Leistungsabfall und Müdigkeit [9]. Betroffene können zudem unter den sogenannten B-Symptomen (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten, unerklärliches Fieber ($> 38^\circ\text{C}$) und massiver Nachtschweiß) leiden [4, 10].

Diagnose

Das langsam progrediente Wachstum der Tumore einhergehend mit der unspezifischen Symptomatik des FL hat zur Folge, dass über 80 % der FL erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung diagnostiziert werden. Bei Diagnosestellung wird neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung, der Untersuchung des Blutbildes und weiterer laborchemischer Untersuchungen auch eine histologische Diagnose auf Basis der operativ entfernten Lymphknoten vorgenommen [4]. Ergänzend wird die Analyse einer Knochenmarksstanzbiopsie und -aspirat, sowie eine immunhistochemische Analyse durchgeführt, um den B-Zell-Typ des Lymphoms (CD20, CD79a), den Keimzentrumsphänotyp (CD10, BCL6) und bestimmte Malignitätskriterien zu bestimmen (z. B. erniedrigte intrafollikuläre Proliferation, BCL2-Expression) [9].

Klassifikation

Klassifikation der Lymphome gemäß World Health Organization (WHO)

Anhand histologischer Untersuchungen wird der Anteil an unreifen Zellen (Zentroblasten) und das Wachstumsmuster des FL (follikulär vs. diffus) gemäß der WHO-Klassifikation von 2008 bzw. der überarbeiteten Version von 2017 beurteilt. Das *Grading* der WHO richtet sich dabei nach der absoluten Anzahl der Zentroblasten pro Haupt Gesichtsfeld (*High Power Field*, HPF, Tabelle 3-1)[3].

Tabelle 3-1: Klassifikation gemäß WHO

Grad	Kriterien
1	0 – 5 Zentroblasten pro HPF
2	6 – 15 Zentroblasten pro HPF
3A	> 15 Zentroblasten pro HPF, aber weiterhin Zentrozyten nachweisbar
3B	> 15 Zentroblasten pro HPF und keine Zentrozyten nachweisbar
HPF: <i>High Power field</i>	
Quelle: [3]	

Die Grade 1 – 3A gelten als indolente, unheilbare Tumore, während Grad-3B-Tumore als aggressiv eingestuft werden, bei denen eine Chance auf Heilung besteht. Die WHO empfiehlt Grade 1 – 2 zusammenzufassen, da es hier keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Stadien gibt und es bei der Erfassung durch verschiedene behandelnde Ärzte zu abweichenden Beurteilungen kommen kann.

Bei den Graden 3A und 3B sind jeweils mehr als 15 Zentroblasten pro HPF nachweisbar, sie unterscheiden sich jedoch in der Nachweisbarkeit von Zentrozyten. Bei einem FL vom Grad 3A sind weiterhin Zentrozyten nachweisbar, während bei Grad 3B die Follikel ausschließlich aus großen Zentroblasten (bzw. Immunoblasten) bestehen [3]. FL mit über 15 Zentroblasten pro HPF mit diffusem Muster werden als Transformation zu einem DLBCL definiert (vgl. Abbildung 3-1) [11].

Krankheitsstadien gemäß Ann-Arbor-Klassifikation

Die Ausbreitung des FL wird nach der Stadieneinteilung der Ann-Arbor-Klassifikation beurteilt (Tabelle 3-2). Die Klassifikation erfolgt anhand der Anzahl der betroffenen Lymphknoten und der betroffenen Regionen. Zusätzlich wird zur Ergänzung das Kürzel „A“ bei Fehlen oder „B“ bei Vorliegen von B-Symptomen angegeben.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Kriterien
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten

E: extranodal; N: nodal
Quelle: [3]

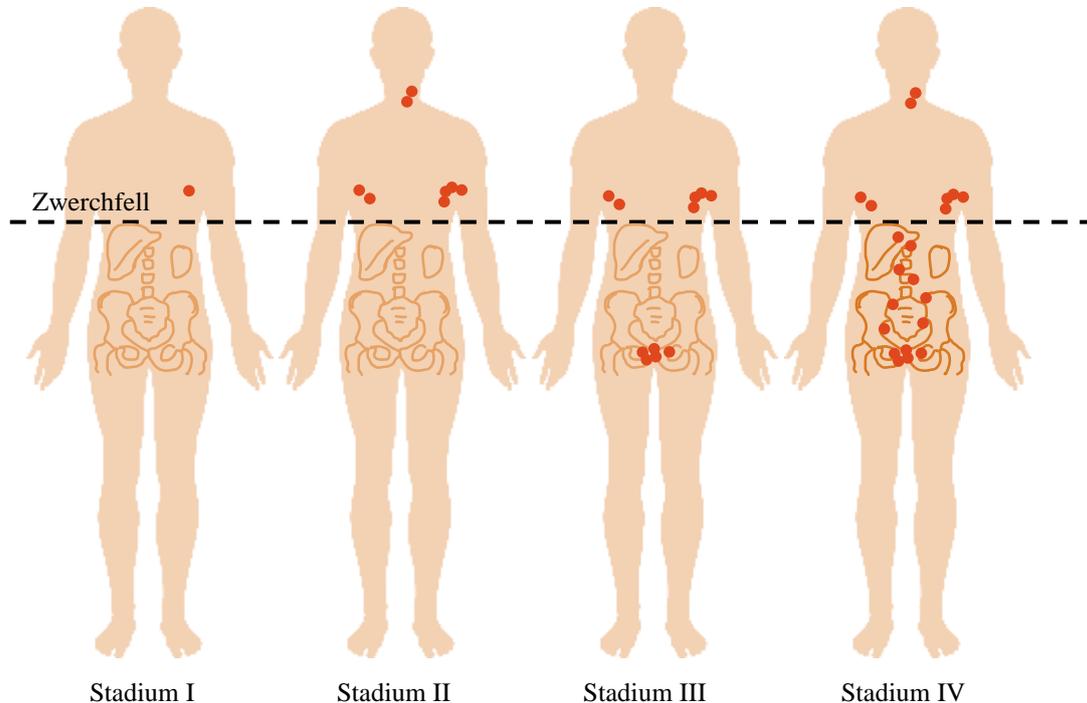


Abbildung 3-2: Stadieneinteilung des folliculären Lymphoms gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation [Eigene Darstellung].

Die Behandlung des FL wird nach dem Ausbreitungsstadium gemäß der Ann-Arbor-Klassifikation ausgerichtet [9]. Als Kriterien zur Therapieinitiierung werden die international anerkannten Kriterien der *Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires* (GELF) herangezogen [1]:

- B-Symptome
- Hämatoetische Insuffizienz
- Sehr große Lymphomkonglomerate
- Rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen
- Lymphombedingtes Kompressionssyndrom
- Lymphombedingter Pleuraerguß oder Aszites.

Prognostische Faktoren

Häufig wird der Progress der Erkrankung durch die Erstlinientherapie für mehrere Jahre aufgehalten. Mit Ausnahme einer lokalen Strahlentherapie, die im frühen Stadium I und ggf. Stadium II eine mögliche kurative Therapie darstellt, steht derzeit noch kein kurativer Therapieansatz zur Verfügung. Aufgrund des indolenten Charakters des FL können betroffene Patienten bei bestehender Erkrankung und andauernder Therapie noch viele Jahre leben. Es gibt jedoch bestimmte Patientengruppen, die als Patienten mit erhöhtem Risiko und daher mit besonders schlechter Prognose eingestuft werden. Dazu zählen unter anderem:

- Patienten, die einen hohen *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI)-Score aufweisen.
- Patienten, die auf Chemotherapien nicht ansprechen oder ein frühes Rezidiv erleiden (refraktäre/doppelt-refraktäre Patienten)
- Patienten, die in den ersten 24 Monaten nach initialem Therapiebeginn einen Progress (**POD24**: *progression of disease within 24 months*) erfahren.

FLIPI-Score

Für die prognostische Differenzierung des FL anhand des FLIPI-Scores werden folgende Parameter berücksichtigt:

- Alter > 60 Jahre
- > 4 befallene Lymphknotenregionen
- Ann-Arbor-Stadium III oder IV
- Hämoglobin < 12 g/dl
- Laktatdehydrogenase (LDH) erhöht

Für jeden dieser Risikofaktoren wird ein Punkt vergeben. Die Punkte werden anschließend zu einem Risiko-Score summiert, der zur Risikoeinschätzung verwendet werden kann (Tabelle 3-3) [4].

Tabelle 3-3: Risikoeinschätzung nach FLIPI

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	10-Jahres-Überlebensrate (%)
0 – 1	Niedrig	62 – 71
2	Intermediär	48 – 51
3 – 5	Hoch	34 – 36
Quelle: [4]		

Der FLIPI ermöglicht die Einschätzung des Krankheitsverlaufs und wird in klinischen Studien verwendet, um das Risikoprofil der Patienten abzuwägen. Patienten, deren FLIPI-Score bei drei oder höher liegt, werden zur Hochrisikogruppe gezählt.

Außer den hier genannten klinischen Indizes werden zahlreiche morphologische, immunphänotypische und molekulare Marker hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz untersucht, die teilweise auch in dem modifizierten FLIPI2 Anwendung finden [12]. Jedoch liegen bislang keine sicheren Anhaltspunkte für weitere prognostische Faktoren vor.

Rezidiv/Refraktärität

Jedes Rezidiv ist für die Patienten mit einer erneuten Therapie verbunden. Ein FL-Patient durchläuft so im Durchschnitt vier Therapielinien. Einzelne Patienten können jedoch auch deutlich mehr Therapielinien durchlaufen. So durchliefen z. B. die Patienten der ELARA-Studie bis zu 13 Therapielinien vor Einschluss in die Studie [13]. Dabei sinkt die Prognose für das Gesamtüberleben mit jeder neuen Therapielinie. Während das durchschnittliche Gesamtüberleben bei Zweitlinientherapie ca. 11,6 Jahre beträgt, wird nach der vierten Therapielinie lediglich ein durchschnittliches Gesamtüberleben von 5,3 Jahren erreicht [14].

Resistenz bzw. Refraktärität auf Vortherapien ist ein sehr wichtiger prognostischer Faktor. So konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass das Nichtansprechen auf eine Chemotherapie mit einer schlechten Prognose einhergeht [15-17]. Patienten, die auf mindestens zwei Vortherapien nicht oder ungenügend angesprochen haben, werden als doppelt-refraktär bezeichnet. Meist beinhalten diese Vortherapien CD20-basierte monoklonale Antikörper und Alkylantien.

POD24

Aktuelle Studien zeigen, dass ein frühes Therapieversagen nach einer Erstlinien-Immunchemotherapie mit einem deutlich kürzeren Gesamtüberleben verbunden ist. So erleiden ca. 10 – 20 % der Patienten in den ersten 24 Monaten nach initialem Therapiebeginn einen Progress (POD24: *progression of disease within 24 months*) [18]. Diese Patienten weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf als Patienten mit längerem Therapieansprechen [1, 18]. Die

5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit POD24 liegt mit 50 % deutlich niedriger als die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit längerem Therapieansprechen, die bei ca. 90 % liegt [18, 19].

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

Initial – und Erhaltungstherapie

Die Behandlung des FL erfolgt in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium und der Symptomatik der Patienten. Bei einigen Patienten in Stadium I und II kann durch eine lokale Strahlentherapie (Gesamtdosis 24 – 30 Gy) eine langanhaltende Krankheitsfreiheit und in einigen Fällen eine Heilung erzielt werden [4]. In den späteren Stadien III und IV wird eine Behandlung erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome empfohlen. Bis dahin ist ein abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung (*watch & wait*) indiziert.

Bei Patienten in den Stadien III und IV mit gutem Allgemeinzustand wird als Erstlinientherapie standardmäßig die Immunchemotherapie angewendet, bei der ein Anti-CD20-Antikörper mit einer Chemotherapie kombiniert wird. Derzeit zugelassene Anti-CD20-Antikörper sind Rituximab und Obinutuzumab, die u. a. mit den Chemotherapeutika CHOP (Cyclophosphamid / Doxorubicin / Vincristin / Prednisolon), Bendamustin (*off-label use*) oder CVP (Cyclophosphamid / Vincristin / Prednison) kombiniert werden können [1, 4]. Nach dieser Erstlinientherapie folgt in den meisten Fällen eine 2-jährige Erhaltungstherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper [20].

Patienten mit Rezidiv nach der Vortherapie

Ab der 2. Therapielinie

Im Falle des ersten Rezidivs nach einer Erstlinienbehandlung mit Immunchemotherapeutika ist die vorausgegangene progressionsfreie Zeit ein prognostischer Faktor zur Abschätzung des weiteren Krankheitsverlaufs. Aktuelle Studien zeigen, dass ein frühes Therapieversagen mit einem deutlich kürzeren Gesamtüberleben verbunden ist [18, 21, 22]. Dennoch gibt es noch keine ausreichenden Erkenntnisse zur Auswahl der Folgetherapie beim Rezidiv. Wie bei der Erstlinientherapie erfolgt die Therapieentscheidung in der Rezidivtherapie individualisiert und richtet sich nach verschiedenen Faktoren wie der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten. Auch die spezifischen Nebenwirkungen der verschiedenen Therapieverfahren und der Patientenwunsch müssen hierbei beachtet werden.

Zur Behandlung ab der zweiten Therapielinie stehen dieselben immunchemotherapeutischen Behandlungsoptionen wie in der Erstlinientherapie zur Verfügung. Liegt die Erstlinienbehandlung mehr als zwei Jahre zurück, kann die initiale Therapie nochmals wiederholt werden. Alternativ findet ein Therapiewechsel statt.

Eine sogenannte „Chemotherapie-freie“ Behandlungsoption stellt die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab dar (R2-Schema). Diese Therapie kommt insbesondere bei Patienten, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, in Frage.

Im Vergleich zu einer Rituximab Monotherapie konnte bei Patienten mit rezidiviertem FL gezeigt werden, dass die Kombination von Lenalidomid + Rituximab zu deutlich verbessertem progressionsfreiem Überleben (PFS) führt (39,4 vs. 14,1 Monate), während Nebenwirkungen wie Infektionen und Neutropenien unter Lenalidomid-Behandlung häufiger auftraten [23].

Eine weitere Therapieoption beim refraktär/rezidiven (r/r) FL ist die autologe Stammzelltransplantation (autoSZT). Seit der Zulassung von Anti-CD20-Antikörper-basierten Kombinationstherapien wurden jedoch keine vergleichenden randomisierten Studien mehr zu dieser Thematik durchgeführt. Bisherige Erfahrungen zeigen, dass bessere Therapieergebnisse erzielt werden, wenn die autoSZT nach dem ersten Rezidiv durchgeführt wird, statt bei späteren Rezidiven. Jedoch liegen auch hier keine strikten Entscheidungskriterien vor, welche Patienten eine autoSZT erhalten sollten [24]. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) empfiehlt, dass die autoSZT ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von 2 Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden sollte [1].

Die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) kommt lediglich bei einem sehr geringen Anteil von Patienten mit FL in Frage. Dabei handelt es sich um jüngere Patienten, die einen guten Allgemeinzustand aufweisen, und die entweder refraktär nach autoSZT sind oder die in der Rezidivsituation Chemotherapie-refraktär sind [1]. Besonders bei refraktären Patienten, die eine geringe Tumorlast aufweisen, die bereits eine Reihe an Vortherapien erhalten haben, bei denen eine Knochenmarkskomponente beteiligt ist oder bei denen die Mobilisierung von Stammzellen für eine autoSZT nicht möglich ist, sollte die Durchführung einer alloSZT geprüft werden [25]. Auch für chemosensitive Patienten mit hohem Progressionsrisiko (POD24), bei denen eine Stammzellmobilisierung für eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt, kann eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden [1].

Ab der 3. Therapielinie

Bei Patienten mit rezidiviertem FL treten in aller Regel weitere Rezidive auf, wobei sich die Abstände zwischen den Rezidiven zunehmend verkürzen [20]. Daten der amerikanischen LymphoCare-Studie zeigen, dass nach der Erstlinientherapie das progressionsfreie Überleben bei 6,6 Jahren liegt, nach der zweiten Therapielinie auf 1,5 Jahre sinkt und nach der dritten Therapielinie durchschnittlich bei 10 Monaten liegt [26].

Für Patienten, die refraktär oder schnell rezidiviert nach einer Chemoimmuntherapie sind, sind die weiteren Therapieoptionen deutlich begrenzt. Häufig verbleiben für die Patienten keine spezifisch wirksamen Therapiemöglichkeiten mehr. Daher erfolgt die Behandlung dieser Patientenpopulation patientenindividuell unter Berücksichtigung von Faktoren wie z.B. der Art der Vortherapien, der Dauer der Erkrankung und der Zeit seit dem letzten Rezidiv. Dies spiegelt sich auch in der Benennung der zVT für dieses Patientenkollektiv wider, die als patientenindividuelle Therapie vom G-BA festgelegt wurde [27].

Eine der wenigen Optionen für Patienten, die auf zwei vorherige Therapien nicht angesprochen haben, sind die Phosphoinositid-3-Kinase-(PI3K)Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib. Beide Wirkstoffe werden als Monotherapie eingesetzt. Zwar stellen diese zielgerichteten Therapien

eine neuartige Behandlungsoption dar, zeigen jedoch in klinischen Studien nur moderate Erfolge bei der Behandlung dieser stark vorbehandelten Patientengruppe. So zeigten bei der Behandlung mit Idelalisib nur vergleichsweise wenige Patienten ein Ansprechen (13,9 %) [28]; das mediane PFS lag zudem bei 11 Monaten und damit nur unwesentlich über den 10 Monaten, die in der LymphoCare-Studie bestimmt wurden. Da Idelalisib zum Teil erhebliche Toxizitäten aufweist, ist die Anwendung bei älteren Patienten mit Komorbiditäten nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung indiziert. Der PI3K-Inhibitor Duvelisib ist erst seit kurzem in Deutschland verfügbar und zeigt ein ähnliches Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil wie Idelalisib [1].

Charakterisierung der Zielpopulation

Tisagenlecleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Die Patienten im Anwendungsgebiet haben demnach bereits mindestens zwei Vortherapien erhalten, die in den allermeisten Fällen eine Rituximab/Chemotherapie und möglicherweise Rituximab/Lenalidomid beinhaltet hat. Auch Patienten mit einem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) kommen für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel in Frage. Damit gehört der Großteil der Patienten im Anwendungsgebiet zu einer Hochrisikogruppe, ist häufig doppelt-refraktär, weist einen hohen FLIPI-Score, mehrfache Rezidive in der Vergangenheit und/oder einen frühen Progress nach dem letzten Therapieversuch auf. Das Intervall von Therapiebeginn bis zum nächsten Progress verkürzt sich dabei mit jeder Linie und die Prognose verschlechtert sich mit jedem Progress deutlich [29, 30]. Trotz des indolenten Charakters des FL handelt es sich bei der Zielpopulation demnach um Patienten, bei denen die Erkrankung schneller fortschreitet als bei Patienten mit gutem Ansprechen auf die Erst- oder Zweitlinientherapie. Insbesondere Patienten, die ein schlechtes Ansprechen auf die Erstlinientherapie aufweisen, haben ein hohes Risiko für histologische Transformationen, die mit einer besonders schlechten Prognose einhergehen [31].

Neben der Belastung der Patienten durch die Erkrankung selbst sind auch die psychologischen Auswirkungen zu berücksichtigen. Besonders bei häufigen Rezidiven und/oder einem schnellen Progress können sich psychoemotionale Herausforderungen wie z. B. Progredienzangst, Fatigue und Einschränkungen in der Lebensqualität ergeben [1]. Lymphompatienten weisen ein deutlich höheres Risiko für Depression, Angst und Einschränkungen in der Lebensqualität auf als die Normalpopulation [32, 33].

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.

Therapeutischer Bedarf bei der Behandlung des Rezidivs

Für die Patienten im Anwendungsgebiet ergibt sich ein erheblicher, bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf für eine hochwirksame und zielgerichtete Therapie, die das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben verlängert, die unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen der häufig dauerhaft eingenommenen Therapeutika vermeidet und die Lebensqualität und Prognose für die Patienten verbessert.

Das follikuläre Lymphom ist generell gekennzeichnet durch einen wiederkehrenden, rezidivierenden Verlauf, bei dem die Patienten zahlreiche Therapielinien durchlaufen. Bei der Rezidivtherapie im Anwendungsgebiet handelt es sich stets um einen palliativen Therapieansatz mit dem Ziel, ein Fortschreiten der Erkrankung möglichst lange zu verzögern. Die Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich bereits in einem vorangeschrittenen Stadium der Erkrankung. Bei einem zunehmend auftretenden diffusen Muster in den histologischen Befunden muss davon ausgegangen werden, dass die Erkrankung zu einem DLBCL transformiert. Das DLBCL, als deutlich aggressiveres Lymphom, erfordert eine intensive Chemotherapie und verschlechtert die Prognose der Patienten zusätzlich.

Durch den langjährigen Verlauf der Erkrankung kommt der Toxizität der Behandlungen eine besondere Bedeutung zu. Das Risiko für die Entwicklung sekundärer Malignome ist aufgrund der häufig langen Behandlung mit Chemotherapien erhöht [34]. Mit den bis jetzt zur Verfügung stehenden therapeutischen Ansätzen lässt sich, insbesondere aufgrund der zunehmend schneller auftretenden Rezidive, keine zufriedenstellende Wirkung erzielen. Entsprechend hoch ist der therapeutische Bedarf. Besonders für Patienten, deren Krankheitsdynamik als hoch eingestuft wird, sind alternative Therapieoptionen wichtig. Bei diesen Patienten zeigt sich häufig nur ein kurzfristiges Ansprechen auf die bisher verfügbaren Therapieoptionen und ein entsprechend schneller Progress der Erkrankung [35]. Für dieses Patientenkollektiv sind ein verlängertes Gesamtüberleben, eine verlängerte progressionsfreie Zeit und eine damit einhergehende Erhaltung der Lebensqualität sowie die Linderung von krankheitsbedingten Symptomen die primären Therapieziele.

Tisagenlecleucel adressiert den therapeutischen Bedarf

Trotz der vergleichsweise hohen Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit FL, führt die Erkrankung insbesondere in Hochrisikogruppen und nach mehreren Rezidiven zum Versterben der Patienten und es gibt bis heute keine kurative Therapie. Das Lymphom selbst ist mit einer kumulativen Inzidenz von 10,3 % nach 10 Jahren die häufigste Todesursache, direkt gefolgt von behandlungsassoziierten Todesfällen mit einer kumulativen Inzidenz von 3,0 % [36]. Neben den krankheitsbedingten Todesfällen spielen daher auch behandlungsassoziierte Todesfälle eine wichtige Rolle. Insbesondere bei Patienten, die schnell rezidivieren, ist eine langfristige Wirkung der Therapie für die weitere Verlaufsprognose von zentraler Bedeutung. Genau für dieses Patientenkollektiv sind jedoch kaum mehr Therapieoptionen vorhanden, die ein langes Ansprechen gewährleisten können. Mit den bis jetzt im Rahmen der

patientenindividuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ist von einer dauerhaften, durch häufige Therapiewechsel gekennzeichneten Behandlung auszugehen. Fehlendes Ansprechen und frühe Rezidive sorgen für eine sich im Behandlungsverlauf verschlechternde Prognose. Eine Therapiealternative, die eine langfristige Remission verspricht, ist daher von zentraler Bedeutung für Patienten der Hochrisikogruppen. Tisagenlecleucel stellt eine wichtige neue Therapiemöglichkeit für Patienten dar, die bereits eine lange Krankheitsgeschichte hinter sich haben und der Hochrisikogruppe angehören.

Das progressionsfreie Überleben ist ein entscheidender Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung, da sich bei Behandlung mit den derzeitigen Standardtherapien das PFS mit jeder Therapielinie verkürzt [29, 37]. Erste Langzeitdaten zeigen, dass 43 % der FL-Patienten fünf Jahre nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel keinen weiteren Progress erfahren haben [38]. Auch die Komplettremissionsrate (*complete response rate*; CRR) ist eine entscheidende Größe für den Therapieerfolg. Hier zeigt sich in ersten Untersuchungen, dass 10 von 14 (71 %) der FL-Patienten, die eine einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel erhalten haben, eine Komplettremission erfahren [38].

Im Vergleich zu FL-Patienten mit partieller oder kompletter Remission nach Erstlinientherapie ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit rezidiertem oder refraktärem FL deutlich eingeschränkt. Bei der Verwendung des Fragebogens FACT-LYM (*Function Assessment of Chronic Illness Therapy–Lymphoma*) konnte bei Patienten mit FL ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Krankheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden. Patienten, die eine aktive Erkrankung und bereits ein Rezidiv erfahren haben, weisen schlechtere Ergebnisse in der physischen, der emotionalen und der funktionalen Summenskala des FACT-LYM auf [39]. Besonders für Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Lymphom ist eine neue Therapiealternative wie Tisagenlecleucel, die ein langfristiges Ansprechen verspricht, von entscheidender psychologischer Bedeutung.

Neben den krankheitsbezogenen Einschränkungen in der Lebensqualität spielen auch die behandlungsassoziierten Nebenwirkungen eine wichtige Rolle für die Patienten. Insbesondere die Nebenwirkungen von Chemotherapien wie Diarrhö, Schwindel und Fatigue werden von den Patienten als eine große Belastung empfunden [40]. Patienten mit rezidiertem oder refraktärem FL haben bereits eine lange Krankheitsgeschichte mit mehreren Therapieversuchen hinter sich. Die kumulierte Toxizität der Therapien ist dabei für die Patienten problematisch. Im Krankheitsverlauf kommt es daher immer häufiger zum Abbruch einer begonnenen Therapie aufgrund der auftretenden Nebenwirkungen. Dabei sind jede erfolglose Therapie und jedes Rezidiv für die Patienten ein weiterer Rückschlag, der sich auf die physische und psychische Gesundheit auswirkt.

Fazit

Die Leitliniengruppe des Leitlinienprogramms Onkologie beschreibt, dass ein großer Forschungsbedarf hinsichtlich der Entwicklung wirksamer Therapiestrategien für Patienten

besteht, die nicht auf eine initiale Immunchemotherapie ansprechen oder nach der Erstlinientherapie einen frühen Progress zeigen. Für diese Patientengruppe gibt es nach wie vor keine zufriedenstellende Therapiesequenz [1]. Bisher wird bei Patienten mit mehreren Rezidiven sehr häufig ein erneuter Therapieversuch mit den bereits angewendeten Therapieoptionen durchgeführt. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass die Dauer des Ansprechens mit jeder weiteren Therapielinie sukzessive sinkt und lässt damit nur geringe Erfolgschancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategie erwarten [41]. Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen sind für die Patienten nicht nur mit einer langwierigen Behandlung verbunden, sie gehen auch mit erheblichen Nebenwirkungen einher, die eine enorme Belastung für die Patienten darstellen. Entsprechend ist der therapeutische Bedarf für Patienten mit r/r FL und bereits zwei vorausgegangenen Therapien erheblich.

Durch die Therapie mit Tisagenlecleucel kann der seit langer Zeit bestehende, erhebliche therapeutische Bedarf nun gedeckt werden. Durch die hohe Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil wird den Patienten mit einer schlechten Prognose und der akuten Gefahr eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung bis hin zur Transformation in ein aggressives DLBCL ein hocheffektiver Ansatz geboten wird, der eine langfristige Krankheitsfreiheit versprechen kann. Tisagenlecleucel kann durch sein innovatives Wirkprinzip als Einmaltherapie der Weg aus einer dauerhaften Behandlung, mit damit einhergehenden erheblichen Nebenwirkungen und Toxizitäten, hin zu einer langen Remission und damit krankheits- und behandlungsfreier Zeit sein.

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.

Tisagenlecleucel ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Um eine aktuelle und fundierte Schätzung zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland liefern zu können, wurden zum einen Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten in Deutschland (ZfKD) und zum anderen Daten einer Analyse von GKV-Routinedaten der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München (Medizinische Klinik und Poliklinik III: Arbeitsgruppe für angewandte Versorgungsforschung / Gesundheitsökonomie) in Kooperation mit dem Institut für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) verwendet.

Ermittlung der Inzidenz mithilfe von Daten des ZfKD in Deutschland

Die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland wird durch das ZfKD, angesiedelt am Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin, veröffentlicht. Datenbasis sind die Erhebungen der Landeskrebsregister, die sich seit 1967 in allen Bundesländern etabliert haben und seitdem flächendeckend bestehen. Durch die langjährige Erhebung sind valide Aussagen zur Anzahl der Neuerkrankungen und dem Überleben im zeitlichen Verlauf möglich. So ergibt sich die Inzidenz aus den gezählten Erkrankungen, sofern die Erfassung mindestens 10 Jahre und die geschätzte Vollzähligkeit der Daten über die letzten fünf Jahre bei $\geq 90\%$ liegt. In den Jahren, in denen Register diese Kriterien nicht erfüllen, wurde die Zahl mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells geschätzt. Zur Analyse der Inzidenz des FL wurden Patienten mit der Diagnose C82 nach *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) in der Version ICD-10-GM berücksichtigt (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz des FL (ICD-10 C82) für die Jahre 2010 – 2018

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz, Fallzahlen									
weiblich	1.599	1.564	1.604	1.617	1.686	1.625	1.765	1.609	1.573
männlich	1.336	1.379	1.400	1.462	1.519	1.618	1.667	1.578	1.591
gesamt	2.935	2.943	3.004	3.079	3.205	3.243	3.432	3.187	3.164
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner									
weiblich	3,8	3,8	3,9	3,9	4,1	3,9	4,2	3,8	3,7
männlich	3,3	3,5	3,6	3,7	3,8	4,0	4,1	3,9	3,9
Quelle: RKI-Krebsregisterdaten für die Jahre 2010 – 2018 [42, 43]									

Die Daten des ZfKD zur Inzidenz des FL der Jahre 2010 – 2018 zeigen, dass die Anzahl der Neuerkrankungen in den letzten Jahren 2010 bis 2016 kontinuierlich gestiegen ist, die Jahre 2017 und 2018 zeigen jedoch eher einen rückläufigen Trend (Tabelle 3-4). Die Fallzahlen machen deutlich, dass die Erkrankungsraten bei Männern und Frauen ähnlich sind. Für das Jahr 2018 wird vom ZfKD eine Inzidenz von insgesamt **3.164 Patienten** berichtet.

Die Daten zur Prävalenz werden vom ZfKD übergeordnet gebündelt und für alle Non-Hodgkin-Lymphome (NHL: ICD-10 C82 – C88¹) zusammengefasst berichtet. Separate Daten zur Prävalenz des FL sind nicht verfügbar. Daher wird im vorliegenden Dossier die Prävalenz für Patienten mit FL in Deutschland nicht anhand der Daten des ZfKD dargestellt. Stattdessen erfolgt die Herleitung der Prävalenz anhand der Auswertung von GKV-Routinedaten der InGef-Datenbank.

¹ ICD-10 C82: Follikuläres Lymphom; ICD-10 C83: Nicht follikuläres Lymphom; ICD-10 C84: Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome; ICD-10 C85: Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms; ICD-10 C86: Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome; ICD-10 C88: Bösartige immunproliferative Krankheiten

Ermittlung der Prävalenz mit Hilfe einer GKV-Routinedatenanalyse

Basierend auf den Daten der Jahre 2014 – 2020 wurde eine Analyse von GKV-Routinedaten der LMU München (Medizinische Klinik und Poliklinik III: Arbeitsgruppe für angewandte Versorgungsforschung / Gesundheitsökonomie) in Kooperation mit dem Institut für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) durchgeführt [44]. Ausgehend von den Ergebnissen dieser Analyse wurde die Prävalenz des FL und insbesondere die Anzahl der Patienten ab der dritten Therapielinie in Deutschland als Zielpopulation von Tisagenlecleucel ermittelt.

Datenbasis und Repräsentativität der Daten

Für die retrospektive Analyse der GKV-Routinedaten wurde die Forschungsdatenbank des InGef herangezogen. Die Datenbank enthält anonymisierte, longitudinale Versichertendaten von ca. 9 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland, welche hauptsächlich in Betriebs- oder Innungskrankenkassen versichert sind. Diese Daten beinhalten unter anderem demografische Informationen (Geschlecht, Alter, Region), Abrechnungsdaten (z. B. ambulante und stationäre Versorgung, Arzneimittelversorgung), Daten zum Einsatz von diagnostischen Methoden sowie Sterblichkeitsraten. Für die vorliegende Analyse wird dabei eine auf die Alters- und Geschlechtsverteilung der deutschen Bevölkerung abgestimmte, repräsentative Stichprobe von etwa 4,8 Millionen Versicherten verwendet (ca. 5 % der Gesamtbevölkerung). Damit weist die InGef-Datenbank auch eine hohe externe Validität für die Art und Häufigkeit von Erkrankungen bezüglich der gesamten deutschen Bevölkerungsstruktur auf [45]. Die insgesamt zur Verfügung stehende Beobachtungszeit ist dabei auf den Zeitraum von sechs Jahren beschränkt.

Analysedesign

Die vorliegende Analyse wird als nicht interventionelle, retrospektive Kohortenstudie auf Basis der InGef-Forschungsdatenbank durchgeführt. Der Beobachtungszeitraum umfasst die Jahre 2014 bis 2020.

Analysepopulation

Für die Bestimmung der Prävalenz werden erwachsene Patienten mit FL-Diagnose im Zeitraum von 2015 bis 2020 betrachtet. Um einmalige Kodierungsartefakte zu vermeiden, werden ausschließlich Patienten mit gesicherter Diagnose berücksichtigt. Entsprechend werden in der Analyse Patienten mit FL-Diagnose, d. h. einer Diagnose nach ICD-10 C82.0, C82.1, C82.2, C82.3 (FL Grad 1 bis 3A) und zusätzlich C82.4 (FL Grad 3B) als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose und / oder zwei gesicherte ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen des jeweiligen Analysejahres (M2Q-Kriterium) berücksichtigt. Für das M2Q-Kriterium können beide Diagnosen mit unterschiedlichen ICD-10-GM-Codes gestellt werden (z. B. erste Diagnose C82.0 und zweite Diagnose C82.1). Sollten bei einem Patienten mehrere unterschiedliche Codes in einem Analysejahr vorliegen (z. B. C82.0, C82.1 und C82.2), wird nur die jeweils höchste Kategorie gewertet (in diesem Beispiel C82.2).

Die Prävalenz wurde wie folgt bestimmt:

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl Patienten nach Falldefinition}}{\text{Anzahl eingeschlossene Personen aus InGef-Datenbank}} \times 100.000$$

Die Prävalenz wird pro Analysejahr als absolute und relative Häufigkeit (pro 100.000 Personen) angegeben. Für die Häufigkeit pro 100.000 Personen wird zudem ein 95 %-Konfidenzintervall unter Annahme einer Binomialverteilung berechnet.

Als Grundlage für die Extrapolation der Prävalenz auf die Ebene der gesamtdeutschen Bevölkerung diene die Statistik zur Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS). Unsicherheiten, die sich aus den geschätzten Werten ergeben, wurden im 95 %-Konfidenzintervall (KI) berücksichtigt [44].

Für die Hochrechnung der Anzahl der Patienten auf die deutsche GKV-Bevölkerung wird die Statistik der Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland (KM-6-Statistik) des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet. Dazu werden gewichtete Mittelwerte der schichtspezifischen Raten in der Studienpopulation berechnet, wobei als Gewichte die entsprechende Anzahl von Individuen in jeder Schicht der Standardpopulation, in diesem Fall der deutschen Bevölkerung nach Destatis und der KM-6-Statistik verwendet wird. Dazu werden direkte Gewichte berechnet, indem die Anzahl der Patienten in jeder Alters- und Geschlechtsgruppe in der deutschen Bevölkerung durch die Anzahl der Patienten in derselben Alters- und Geschlechtsschicht in der InGef-Datenbank geteilt wird. Die Summe aller Gewichte über alle Patienten der Studienpopulation entspricht dann der Gesamtzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung und in der deutschen GKV-Population.

Prävalenz des FL

Mit Hilfe der dargestellten Methodik konnte im Rahmen der durchgeführten Routinedatenanalyse die Prävalenz von FL abgeleitet werden. Die ermittelten Schätzungen wurden anschließend auf die erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland und die Gesamtzahl der erwachsenen GKV-Patienten hochgerechnet.

Tabelle 3-5: Prävalente Fälle des diagnostizierten FL bei erwachsenen Patienten für 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef

	FL-Patienten Grad 1 bis 3A		FL-Patienten Grad 1 bis 3B	
	Anzahl Patienten	Prävalenz pro 100.000 [95 %-KI]	Anzahl Patienten	Prävalenz pro 100.000 [95 %-KI]
Patienten der InGef-Stichprobe	1.028	31,89 [29,97; 33,90]	1.057	32,79 [30,84; 34,83]
Patienten in Deutschland	21.002	30,26 [29,85; 30,67]	21.585	31,10 [30,68; 31,52]
Patienten in der GKV-Population	18.586	30,14 [29,71; 30,57]	19.108	30,98 [30,55; 31,43]
Quelle: [46]; FL Grad 1 bis 3A: ICD-10 C82.0 bis C82.3; FL Grad 1 bis 3B: C82.0 bis C82.4				

Zusammenfassend ergibt sich im Jahr 2020 für die Indikation FL (ICD-10 C82: Grad 1 – 3B) eine absolute Prävalenz von **19.108** Patienten innerhalb der GKV und eine relative Prävalenz von **31 Patienten pro 100.000** Personen innerhalb der GKV [**95 %-KI: 30,55; 31,43**].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede für das FL wurden ebenfalls mithilfe der InGef-Routinedatenanalyse untersucht. Für das Jahr 2020 ergibt sich dabei für die prävalenten FL-Patienten ein durchschnittliches Alter von 67 Jahren (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Altersdurchschnitt von prävalenten FL-Patienten für die Jahre 2015 bis 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Alter prävalenter FL-Patienten						
Mittelwert [SD]						
FL-Patienten Grad 1 bis 3A	66,37 [12,55]	66,60 [12,47]	67,30 [12,27]	67,44 [12,85]	67,64 [12,62]	67,64 [12,56]
FL-Patienten Grad 1 bis 3B	66,30 [12,60]	66,58 [12,56]	67,28 [12,31]	67,45 [12,87]	67,67 [12,70]	67,65 [12,61]
Quelle: [46]; SD: Standardabweichung						

In den Jahren von 2015 bis 2020 stieg das durchschnittliche Alter der prävalenten FL-Patienten nur leicht. Die Altersverteilung bei Patienten mit FL in der InGef-Datenbank zeigt weiterhin, dass von der Erkrankung vor allem Patienten in höherem Alter betroffen sind. Außerdem wird deutlich, dass Erkrankungen vor dem 40. Lebensjahr äußerst selten sind (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Altersverteilung bei prävalenten FL-Patienten nach Altersgruppen für das Jahr 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef

	18-39 Jahre	40-59 Jahre	60-80 Jahre	> 80 Jahre	gesamt
Altersverteilung prävalenter FL-Patienten					
Anzahl Patienten [%]					
FL-Patienten Grad 1 bis 3A	31 [3,02]	229 [22,28]	619 [60,21]	149 [14,49]	1028 [100,00]
FL-Patienten Grad 1 bis 3B	33 [3,12]	235 [22,23]	635 [60,08]	154 [14,57]	1.057 [100,00]
Quelle: [46]					

Die Geschlechtsverteilung der FL-Patienten zeigt, dass Männer und Frauen gleichhäufig an der Erkrankung leiden (Tabelle 3-8). Auch im zeitlichen Verlauf ist die Zunahme an prävalenten Fällen bei beiden Geschlechtern vergleichbar.

Tabelle 3-8: Geschlechtsverteilung bei prävalenten FL-Patienten für die Jahre 2015 bis 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef

		2015	2016	2017	2018	2019	2020
Geschlechtsverteilung prävalenter FL-Patienten							
FL-Patienten Grad 1 bis 3A	männlich N [%]	415 [49,58]	449 [49,83]	457 [49,30]	485 [47,92]	515 [50,00]	506 [49,22]
	weiblich N [%]	422 [50,42]	452 [50,17]	470 [50,70]	527 [52,08]	515 [50,00]	522 [50,78]
FL-Patienten Grad 1 bis 3B	männlich N [%]	431 [49,94]	468 [50,16]	478 [49,69]	500 [47,89]	533 [50,09]	522 [49,39]
	weiblich N [%]	432 [50,06]	465 [49,84]	484 [50,31]	544 [52,11]	531 [49,91]	535 [50,61]
Quelle: [46]; N: Anzahl							

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.

Inzidenz

Zur Vorausberechnung der Inzidenz des FL für die kommenden fünf Jahre werden die Daten des ZfKD herangezogen [8]. Auf Grundlage der Fallzahlen zur Inzidenz von 2010 – 2018 (vgl. Tabelle 3-4) wird mithilfe linearer Fortschreibung die Prognose der Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenz ermittelt (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognose der Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenz (Fallzahlen) des FL in Deutschland

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Inzidenz, Fallzahlen									
weiblich	1.657	1.663	1.669	1.675	1.681	1.687	1.693	1.699	1.705
männlich	1.698	1.736	1.774	1.813	1.851	1.890	1.929	1.967	2.005
gesamt	3.354	3.399	3.443	3.488	3.532	3.577	3.621	3.666	3.710
Quelle: Eigene Berechnungen auf Grundlage der RKI-Krebsregisterdaten für die Jahre 2010 – 2018 [42, 43]									

Unter der Annahme einer linearen Fortschreibung ergibt sich für 2027 eine Inzidenz von insgesamt 3.711 neuerkrankten FL-Patienten in Deutschland. Die Zahlen befinden sich dabei bei den Frauen auf einem gleichbleibenden Niveau (Abbildung 3-3) mit geringfügig steigender Tendenz bei Männern in den kommenden Jahren.

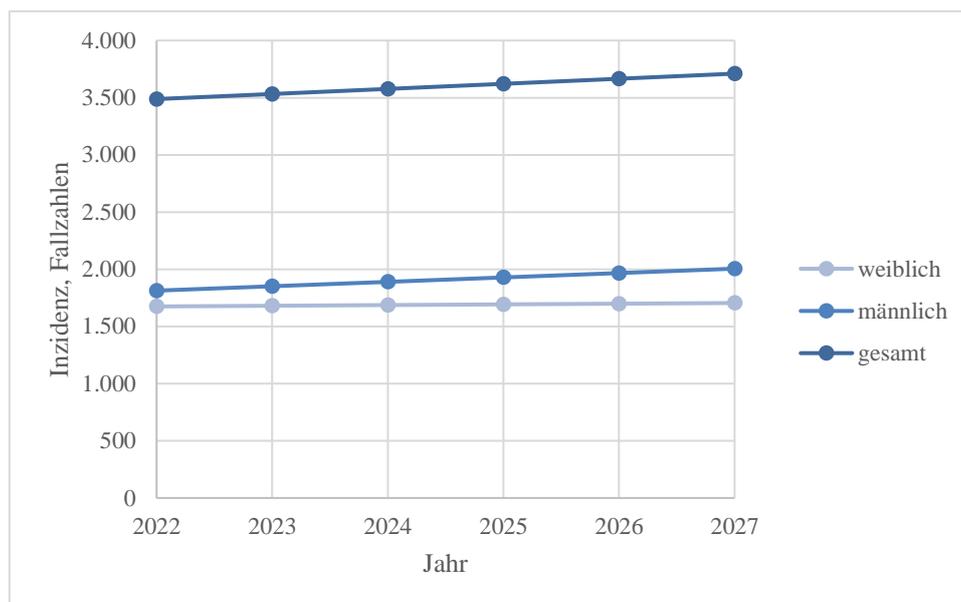


Abbildung 3-3: Prognose der Entwicklung der geschlechtsspezifischen Inzidenz (Fallzahlen) des FL [Eigene Darstellung]

Prävalenz

Um eine Prognose zur zeitlichen Entwicklung der prävalenten FL-Patienten zu ermitteln, werden die Daten der prävalenten Fallzahlen aus der InGef-Routinedatenanalyse, hochgerechnet auf die erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland, herangezogen (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prävalente Fälle des diagnostizierten FL bei erwachsenen Patienten in Deutschland für 2015 – 2020 ausgehend von der Routinedatenanalyse des InGef

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Prävalenz, Fallzahlen						
FL-Patienten Grad 1 bis 3A	16.902	18.192	18.747	20.542	20.846	21.002
FL-Patienten Grad 1 bis 3B	17.425	18.830	19.442	21.174	21.524	21.585
Quelle: [46]						

Bei der Entwicklung der Prävalenz kann in den Jahren von 2015 bis 2020 insgesamt eine Zunahme beobachtet werden. Mithilfe einer linearen Fortschreibung der Daten eine Prognose der Fallzahlen für die Jahre 2022 bis 2027 errechnet (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Prognose der Entwicklung der prävalenten Fälle des diagnostizierten FL bei erwachsenen Patienten für die Jahre 2022 bis 2027

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Prävalenz, Fallzahlen						
FL-Patienten Grad 1 bis 3A	23.271	24.135	25.000	25.864	26.729	27.593
FL-Patienten Grad 1 bis 3B	23.941	24.816	25.691	26.565	27.440	28.315
Quelle: Eigene Berechnungen auf Grundlage der der Routinedatenanalyse des InGef [46].						

Die Prognose der prävalenten Fälle von FL für die kommenden Jahre mithilfe der linearen Fortschreibung ist mit sehr großen Unsicherheiten behaftet. Die Zahlen des RKI zu den inzidenten Fällen zeigen, dass im Anwendungsgebiet keine wesentliche Steigerung der Neuerkrankungen zu beobachten ist (Abbildung 3-3). Der Anstieg der prävalenten Fälle ist demnach nicht auf eine erhöhte Anzahl an neuerkrankten Patienten, sondern vielmehr auf eine erhöhte Anzahl an indolent erkrankten Patienten, die sich in Behandlung befinden, zurückzuführen.

Eine Erklärung könnten unter anderem in den letzten Jahren neu eingeführte Therapieoptionen oder eine vermehrte Teilnahme von FL-Patienten an klinischen Studien mit neuen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet sein, die zu einer erhöhten Lebenserwartung der Patienten beitragen. Ein weiterer Grund für den Anstieg der Prävalenz bei gleichbleibender Inzidenz ist der demographische Wandel in Deutschland. Dieser zeigt eine Zunahme von älteren Menschen in der Gesamtbevölkerung, während das Bevölkerungswachstum seit 2021 insgesamt eher stagniert. Da FL vorwiegend in höherem Alter auftritt, schlägt sich dies auch in der absoluten Anzahl der Patienten mit FL nieder.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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).

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	771 [750 – 791]	667 [647 – 686]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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.

Aussagen zur Größe der Population vorbehandelter FL-Patienten wurden bereits in vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren getroffen (Idelalisib D-153 (2014) [47], Obinutuzumab D-673 und D-674 (2021) [48, 49] sowie Duvelisib D-786 (2022) [50]). Das IQWiG kritisierte dabei unter anderem, dass die zitierten Quellen eingeschränkte Aktualität aufweisen. Damit sei die Anwendbarkeit auf die heutige Versorgungssituation mit erweiterten Therapiemöglichkeiten infrage zu stellen [51, 52]. Zudem stellt sich bei der Verwendung verschiedener Quellen die Herausforderung, dass sich die zugrunde liegenden Patientenkollektive teilweise unterscheiden. Dies führt laut IQWiG und G-BA zu einer weiteren Unsicherheit in der Berechnung der Zielpopulation [52-55]. Insgesamt sind die Zahlen zur Größe der Zielpopulationen im vorbehandelten FL als unsicher anzusehen und nicht abschließend bewertbar.

Aufgrund der weiterhin unsicheren Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz vorbehandelter FL-Patienten in Deutschland wurde für das vorliegende Dossier eine Analyse von GKV-Routinedaten durchgeführt. Durch diesen neuen Ansatz wird die Unsicherheit der Patientenzahlen in der Zielpopulation durch die Verwendung umfassender deutscher Diagnose- und Behandlungsdaten im Vergleich zur Herleitung auf Basis von internationalen Literaturdaten reduziert.

Für das vorliegende Dossier verwendet Novartis daher eine Analyse von GKV-Routinedaten der LMU München (Medizinische Klinik und Poliklinik III: Arbeitsgruppe für angewandte Versorgungsforschung / Gesundheitsökonomie) in Kooperation mit dem InGef um präzise und aktuelle Aussagen zur Größe der Zielpopulation treffen zu können [44, 56].

GKV-Routinedatenanalyse des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef)

Das Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Kymriah®) umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Behandlung der Patienten mit Grad 3B aufgrund des aggressiven Charakters der Erkrankung in der Versorgung abweichen kann. Daher wird zur Ermittlung der Zielpopulation im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier sowohl die Patientenpopulation Grad 1 bis 3A, als auch die Patientenpopulation von Grad 1 bis 3B in Form einer Spanne berücksichtigt. Es ergibt sich für die Auswertung der InGef-Datenbank daher folgende Definition der Zielpopulation:

1. Es liegt eine vollständige Versicherung, sowie eine Diagnose nach ICD-10-GM-Code C82.0, C82.1, C82.2, C82.3² im Jahr 2020 vor. Für die Berechnung einer Obergrenze werden zusätzlich Patienten einbezogen, die eine Diagnose nach ICD-10-GM-Code C82.4³ aufweisen. Dabei wurde in einem Vergleich mit Zahlen der Vorjahre ausgeschlossen, dass die Covid-19-Pandemie im Beobachtungsjahr 2020 einen Einfluss auf die Patientenzahlen in Deutschland hatte.
2. Eine FL-spezifische Therapie wurde im Jahr 2020 begonnen. Im Falle von Kombinationstherapien dürfen sämtliche Verschreibungen, die für diese Therapien erforderlich sind, nicht länger als vier Tage auseinanderliegen. Der Beginn einer neuen FL-Therapie dient hier als Nachweis der Behandlungsbedürftigkeit der Patienten und des Versagens eventueller Vortherapien.
3. Vor dem Analysejahr 2020 müssen mindestens zwei weitere FL-spezifische Therapien erfolgt sein. Durch diesen Ansatz kann sichergestellt werden, dass die Patienten in der im Anwendungsgebiet definierten Population nach mindestens zwei Vortherapien liegen.

Im ambulanten Setting wurden die FL-spezifischen Therapielinien anhand der kodierten ATC-Codes definiert. Dabei wurden solche Therapien und Kombinationen gezählt, die für die Behandlung von FL-Patienten im deutschen Versorgungskontext verwendet werden können. Hierzu eingeschlossen wurden einerseits solche Therapien, die im Sinne einer patientenindividuellen Therapie entsprechend Zulassung und deutschen Leitlinien für die Behandlung des FL geeignet sind. Andererseits werden Therapien berücksichtigt, wie sie entsprechend der Therapiemuster in der retrospektiven Kohortenstudie ReCORD-FL im realen Versorgungsalltag verwendet werden können [56].

Im stationären Setting werden FL-gerichtete Therapien nicht auf ATC-Ebene, sondern anhand von OPS-Codes definiert. Diese umfassen Chemotherapien, Bestrahlungen, Stammzelltransplantationen und CAR-T-Zelltherapien [56].

² ICD-10-C82.0: Follikuläres Lymphom Grad 1; C82.1: Follikuläres Lymphom Grad 2; C82.2: Follikuläres Lymphom Grad 3 (nicht näher bezeichnet); C82.3: Follikuläres Lymphom Grad 3A

³ C82.4: Follikuläres Lymphom Grad 3B

Tabelle 3-13: Herleitung der Patientenzahlen für Patienten mit FL innerhalb der Stichprobe der GKV-Routinedatenanalyse für das Jahr 2020

Herleitungsschritt	FL-Patienten Grad 1 bis 3A		FL-Patienten Grad 1 bis 3B	
	Anzahl Patienten	%	Anzahl Patienten	%
FL Patienten insgesamt	1.028	100,00	1.057	100,00
1. Davon mit vollständiger Versicherung in den vorhergehenden vier Kalenderjahren	1.002	97,47	1.031	97,54
2. Davon mit FL-Therapie im Analysejahr	184	17,90	193	18,26
3. Davon mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien	35	3,40	37	3,50

Quelle: [46]

Anhand der InGef-Routinedatenanalyse wurde die Größe der Zielpopulation unter Einbezug der deutschen Gesamtbevölkerung und GKV-Population für das Jahr 2020 hergeleitet (Tabelle 3-14). Um die Unsicherheit in der Schätzung der Zielpopulation zu adressieren, wurde zusätzlich zum Punktschätzer das 95 %-Konfidenzintervall (KI) berechnet.

Tabelle 3-14: Extrapolation der Patientenzahlen für Patienten mit FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf die GKV-Population für das Jahr 2020

Jahr 2020	FL-Patienten Grad 1 bis 3A		FL-Patienten Grad 1 bis 3B	
	Anzahl Patienten	Prävalenz pro 100.000 [95 %-KI]	Anzahl Patienten	Prävalenz pro 100.000 [95 %-KI]
Patienten der InGef-Stichprobe	35	1,20 [0,83; 1,66]	37	1,26 [0,89; 1,74]
Patienten in Deutschland	750	1,08 [1,00; 1,16]	791	1,14 [1,06; 1,22]
Patienten in der GKV-Population	647	1,05 [0,97; 1,13]	686	1,11 [1,03; 1,20]

Quelle: [46]

Im Vergleich zu einer literaturbasierten Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation liegen im vorliegenden Dossier Zahlen behandlungsbedürftiger Patienten mit mindestens zwei Vortherapien in Deutschland vor. Aufgrund der gewählten Studienmethodik ist es nicht notwendig, den konkreten Zeitpunkt der Erstdiagnose zu kennen. Stattdessen ist lediglich die Dokumentation der letzten beiden FL-Therapien notwendig, so dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Überlebensdauern der heterogenen FL-Population mit teilweise mehr als 10 Vortherapien über mehrere Jahre keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Analyse zur

Zielpopulation von Tisagenlecleucel haben. Die Unsicherheit bei der Ermittlung der Anzahl von Patienten in der Zielpopulation kann durch diesen rückwärtsgerichteten Ansatz (ausgehend von der Anzahl von FL-Patienten unter Therapie) im Vergleich zu einem literaturbasierten vorwärtsgerichteten Ansatz (ausgehend von der Erstdiagnose) deutlich reduziert werden, was sich in einer deutlich engeren Spanne zwischen Ober- und Untergrenze zeigt.

Es ist von einer leichten Unterschätzung der tatsächlichen Größe der Zielpopulation auszugehen, da Patienten, die während der Jahre 2015 bis 2019 lediglich *eine* FL-Vortherapie erhielten, und damit nicht in die Zielpopulation eingehen, ggf. vor dem Beobachtungszeitraum eine oder mehrere weitere Vortherapien erhalten haben könnten. Die daraus resultierende theoretische Unterschätzung ist jedoch dadurch einzugrenzen, dass die Zeit bis zur Krankheitsprogression und damit bis zum Beginn einer neuen Therapielinie mit zunehmender Anzahl der Therapielinien stetig sinkt. Daten der amerikanischen LymphoCare-Studie zeigen, dass das PFS nach der zweiten Therapielinie bereits auf 1,5 Jahre sinkt [26]. Die Patienten in der Zielpopulation von Tisagenlecleucel sind in erster Linie solche mit einem schnellen Krankheitsprogress. Es ist davon auszugehen, dass das Ausmaß der Unterschätzung vernachlässigbar ist.

Zusammenfassend ergibt sich für die Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel prinzipiell in Frage kommen, im Mittel eine Fallzahl von **667 [647 – 686]**.

Ergänzende Angaben zur Herleitung der Zielpopulation

Um die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse zu stützen, wurde zusätzlich die im Anwendungsgebiet FL vorliegende Literatur zur Analyse des Anteils der Patienten in der Zielpopulation herangezogen. Dazu wurde die Literatur nach geeigneten Quellen durchsucht, in denen die Anzahl der Patienten berichtet wird, die eine Therapie in mindestens dritter Linie erhalten.

Bei den identifizierten Publikationen handelt es sich um retrospektive Kohortenstudien (häufig einzelner Behandlungszentren), in denen die Patienten nach ihrer Diagnosestellung über einen bestimmten Zeitraum nachverfolgt werden [14, 26, 29, 30, 57, 58]. Die Publikationen geben dabei an, welcher Anteil der Patienten im Laufe ihrer Erkrankung eine Erst-, Zweit-, Dritt-, oder weitere Therapien erhält. Tisagenlecleucel ist zugelassen für Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [59]. Die Angaben der verschiedenen Studien zu den Anteilen der Patienten, die mindestens eine Drittlinientherapie erhalten und damit prinzipiell im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel liegen, liegen in einem Bereich von 1,2 bis 27,5 %. Ein möglicher Grund für diese große Spanne ist die in den Quellen verwendete Datengrundlage. Bei der Angabe 27,5 % (Batlevi et al. (2020); [14]) handelt es sich um Daten aus einer für onkologische Erkrankungen spezialisierten Klinik. Daher ist davon auszugehen, dass der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten hier besonders hoch ist. Der Anteil der Patienten, die mindestens eine dritte Therapielinie erhalten ist daher tendenziell eher überschätzt. Im Gegensatz dazu werden in der Quelle, die einen Anteil von 1,2 % für Patienten in mindestens Drittlinie angibt (Morrison et al. (2019) [30]), elektronische Daten einer USA-weiten Datenbank ausgewertet. Entsprechend wird ein großer Anteil an Patienten berichtet, die nach

der Diagnosestellung potenziell keine weitere Behandlung erfahren und folglich fällt der Anteil der Patienten, die mindestens eine Drittlinientherapie erhalten, deutlich geringer aus. Es ergibt sich hier jedoch eine Unsicherheit durch die Erfassung der elektronischen Daten, wodurch die Angaben tendenziell eher unterschätzt sind.

Fazit

Die Angaben zum Anteil der Patienten innerhalb der Zielpopulation, die mithilfe der zur Verfügung stehenden Literatur ermittelt wurden, unterliegen einer hohen Unsicherheit. Es ergibt sich eine große Spanne von 1,2 bis 27,5 % der Gesamtzahl der FL-Patienten, wobei die untere Grenze eine Unterschätzung und die obere Grenze eine deutliche Überschätzung darstellt. Der mithilfe der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Anteil von Patienten in der Zielpopulation an der gesamten prävalenten FL-Population liegt mit 3,5 % innerhalb dieser Spanne (vgl. Tabelle 3-13). Insgesamt stellen die Berechnungen der GKV-Routinedatenanalyse die aktuellste Schätzung der Zielpopulation mit der höchsten Validität innerhalb des deutschen Versorgungskontextes dar. Daher werden zur Angabe der Anzahl der Patienten in der GKV im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse herangezogen.

Zusammenfassend ergibt sich für die Patienten in der GKV, die für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel prinzipiell in Frage kommen im Mittel eine Anzahl von **667 [647 – 689]**.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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 (Kymriah®)	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen	667 [647 – 686]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten in

der Zielpopulation von Tisagenlecleucel. Eine Aufteilung der Teilpopulationen erfolgte nicht, da sich aus den in Modul 4 dargestellten Daten keine Hinweise auf einen zwischen Patientengruppen unterschiedlichen Zusatznutzen ergeben. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen entspricht damit den Angaben in Tabelle 3-15.

Als Zusatznutzen wird, wie in Abschnitt 4.4.2 des Dossiers hergeleitet, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen beansprucht.

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.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Zudem wurden internationale und national anerkannte Leitlinien, sowie abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet herangezogen.

Zur Bestimmung der Prävalenz des FL wurde von der LMU München (Medizinische Klinik und Poliklinik III: Arbeitsgruppe für angewandte Versorgungsforschung / Gesundheitsökonomie) in Kooperation mit dem Institut für angewandte Gesundheitsforschung

(InGef) eine GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt [44]. Die Inzidenz des FL wurde anhand der Daten des ZfKD dargestellt. Zusätzlich wurde eine orientierende bibliographische Recherche in der Datenbank MEDLINE (über <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) durchgeführt. Hierfür wurden Suchbegriffe für die Indikation (z. B. „follicular lymphoma“) mit Suchbegriffen für Epidemiologie verknüpft (z. B. „epidemiology“). Die Auswahl der Publikationen erfolgte anschließend nach Abschätzung ihres Informationsgehaltes in Bezug auf die zugrundeliegende Fragestellung.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation und der Berechnung des Anteils an GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Daten des Statistischen Bundesamtes zur Gesamtbevölkerung in Deutschland sowie Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit zum Versichertenstatus in der GKV verwendet.

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. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0. [Zugriff: 19.05.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/>.
2. Swerdlow S, Campo E, Pileri E, Harris N, Stein H, Siebert R (2016): The updated who classification of hematological malignancies. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms. *Blood*; 127(20):2375-90.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (2017): WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. International agency for research on cancer Lyon, France.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2022): Onkopedia Leitlinie - Follikuläres Lymphom. [Zugriff: 19.05.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
5. Dave SS, Wright G, Tan B, Rosenwald A, Gascoyne RD, Chan WC, et al. (2004): Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med*; 351(21):2159-69.
6. Kelly PN, Strasser A (2011): The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumourigenesis and cancer therapy. *Cell Death Differ*; 18(9):1414-24.
7. Jaglowski SM, Linden E, Termuhlen AM, Flynn JM (2009): Lymphoma in adolescents and young adults. *Semin Oncol*; 36(5):381-418.
8. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [Zugriff: 19.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.

9. Zoellner A, Herfarth K, Herold M, Klapper W, Skoetz N, Hiddemann W (2021): Follikuläres Lymphom – Diagnostik, Therapie und Nachsorge. *Dtsch Arztebl International*; 118(18):320-5.
10. Schmidt C, Fingerle-Rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R, Gonnermann M, et al. (2015): Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006–2009. *Leukemia & lymphoma*; 56(3):694-702.
11. Dada R (2019): Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. *European Journal of Haematology*; 103(3):152-63.
12. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. (2021): Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*; 32(3):298-308.
13. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. (2021): Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*; 23:325-32.
14. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. (2020): Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*; 10(7):74.
15. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehniger G, Maertens J, et al. (2016): Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long-term disease control: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT†. *Annals of Oncology*; 27(6):1088-94.
16. Sanchez-Gonzalez B, Peñalver FJ, Medina A, Guillén H, Calleja M, Gironella M, et al. (2012): Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Leukemia Research*; 36(6):709-14.
17. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. (2018): Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer*; 124(8):1733-42.
18. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. (2015): Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *Journal of Clinical Oncology*; 33(23):2516-22.
19. Murakami S, Kato H, Higuchi Y, Yamamoto K, Yamamoto H, Saito T, et al. (2016): Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy. *Ann Hematol*; 95(8):1259-69.
20. Braitmaier H (2021): Follikuläres Lymphom - Erweitertes Therapie-Portfolio bei Rezidiv. *Onkologische Welt*; 12(06):345-6.
21. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster H, Hiddemann W, et al. (2022): Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in FL from 5,225 Patients on 13 Clinical Trials. *Blood*; 139(11):1684-93.
22. Maurer MJ, Bachy E, Ghesquières H, Ansell SM, Nowakowski GS, Thompson CA, et al. (2016): Early event status informs subsequent outcome in newly diagnosed follicular lymphoma. *Am J Hematol*; 91(11):1096-101.

23. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. (2019): AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*; 37(14):1188.
24. Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. (2013): Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*; 98(7):1014-21.
25. Hamadani M, Horowitz MM (2017): Allogeneic Transplantation for Follicular Lymphoma: Does One Size Fit All? *J Oncol Pract*; 13(12):798-806.
26. Link BK, Day B-M, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. (2019): Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *British journal of haematology*; 184(4):660-3.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 (Abs. 1) AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-452.
28. Salles G, Schuster SJ, De Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. (2017): Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab-and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica*; 102(4):e156 - 9.
29. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. (2019): Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*; 184(5):753-9.
30. Morrison VA, Shou Y, Bell JA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Raju A, et al. (2019): Treatment Patterns and Survival Outcomes in Patients With Follicular Lymphoma: A 2007 to 2015 Humedica Database Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 19(4):e172-e83.
31. Alonso-Álvarez S, Manni M, Montoto S, Sarkozy C, Morschhauser F, Wondergem MJ, et al. (2021): Primary refractory follicular lymphoma: a poor outcome entity with high risk of transformation to aggressive B cell lymphoma. *European Journal of Cancer*; 157:132-9.
32. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Zijlstra WP, Coebergh JWW, van de Poll-Franse LV (2014): The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *Journal of Cancer Survivorship*; 8(4):555-64.
33. Smith SK, Zimmerman S, Williams CS, Preisser JS, Clipp EC (2008): Post-traumatic stress outcomes in non-Hodgkin's lymphoma survivors. *J Clin Oncol*; 26(6):934-41.
34. Dinnessen MAW, Visser O, Tonino SH, Posthuma EFM, Blijlevens NMA, Kersten MJ, et al. (2021): Risk of second primary malignancies in patients with follicular lymphoma: a population-based study in the Netherlands, 1989-2018. *Blood Cancer Journal*; 11(11):179.
35. Jóna Á, Kenyeres A, Barna S, Illés Á, Simon Z (2021): Clinical and Biological Prognostic Factors in Follicular Lymphoma Patients During Treatment. *Research Square*:1-14.
36. Sarkozy C, Maurer MJ, Link BK, Ghesquieres H, Nicolas E, Thompson CA, et al. (2019): Cause of Death in Follicular Lymphoma in the First Decade of the Rituximab Era: A Pooled Analysis of French and US Cohorts. *J Clin Oncol*; 37(2):144-52.

37. Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, Bouabdallah R, Tilly H, Palomba ML, et al. (2018): Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*; 379(10):934-47.
38. Chong EA, Ruella M, Schuster SJ, Lymphoma Program Investigators at the University of P (2021): Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. *N Engl J Med*; 384(7):673-4.
39. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. (2008): The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*; 19(3):570-6.
40. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF); (2020): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - Langversion 1.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/054OL. [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.
41. Sortais C, Lok A, Tessoulin B, Gastinne T, Mahe B, Dubruille V, et al. (2020): Progression of disease within 2 years (POD24) is a clinically relevant endpoint to identify high-risk follicular lymphoma patients in real life. *Ann Hematol*; 99(7):1595-604.
42. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) (2021): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz (Rohe Rate) von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
43. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) (2021): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz (Fallzahlen) von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. [Zugriff: 03.02.2022]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
44. Mörtl B, Berger K, Beier D (2022): Analyseprotokoll der Sekundärdatenanalyse zur Versorgung von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen in Deutschland (InGef und der LMU).
45. Andersohn F, Walker J (2016): Characteristics and external validity of the German Health Risk Institute (HRI) Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 25(1):106-9.
46. Mörtl B, Berger K, Beier D (2022): Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse zur Versorgung von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen in Deutschland (InGef und der LMU).
47. Gilead Sciences GmbH (2014): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B Idelalisib (Zydelig®). [Zugriff: 06.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-668/2014-09-22_Modul3B_Idelalisib.pdf.
48. Roche Pharma AG (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3B Obinutuzumab (Gazyvaro®). [Zugriff: 06.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4745/2021_05_10_Modul3B_Obinutuzumab.pdf.
49. Roche Pharma AG (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3C Obinutuzumab (Gazyvaro®). [Zugriff: 06.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4756/2021_05_10_Modul3C_Obinutuzumab.pdf.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Duvelisib (follikuläres Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5467/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Duvelisib-D-786.pdf.

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2014): Idelalisib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-672/2014-12-22_Nutzenbewertung%20IQWiG_Idelalisib_2014-10-01-D-135.pdf.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): Obinutuzumab (follikuläres Lymphom, Rituximab-refraktär) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 06.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4749/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Obinutuzumab-D-673.pdf.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Bendamustin, Rituximab refraktär). [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5108/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-673_BAnz.pdf.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Chemotherapie, Erstlinie). [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5106/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-674_BAnz.pdf.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 – Idelalisib. [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2210/2015-03-19_AM-RL-XII_Idelalisib_2014-10-01-D-135_BAnz.pdf.
56. Mörtl B, Berger K, Beier D (2022): Anhang zum Analyseprotokoll der Sekundärdatenanalyse zur Versorgung von Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen in Deutschland (InGef und der LMU).
57. Mozas P, Sorigué M, Rivas-Delgado A, Rivero A, Correa JG, Castillo C, et al. (2021): The interval between frontline treatment and the second relapse (PFS2) predicts survival from the second relapse in follicular lymphoma patients. *Eur J Haematol*; 106(3):428-32.
58. Prusila REI, Sorigue M, Jauhainen J, Mercadal S, Postila A, Salmi P, et al. (2019): Risk of secondary haematological malignancies in patients with follicular lymphoma: an analysis of 1028 patients treated in the rituximab era. *Br J Haematol*; 187(3):364-71.
59. Novartis Europharm Limited (2018): Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation.; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 14.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

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 3-16 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.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Tisagenlecleucel durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht erforderlich.

Tabelle 3-16: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Einmalgabe	1	1
<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>FL: follikuläres Lymphom r/r: refraktär oder rezidiert (r/r)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

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 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Einmalgabe	1
<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>FL: follikuläres Lymphom r/r: refraktär oder rezidiert (r/r)</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	1	$0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-T Zellen	$0,6 - 6 \times 10^8$ CAR-T Zellen ($\cong 1$ Infusionsbeutel)

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)
FL: follikuläres Lymphom r/r: refraktär oder rezidiert (r/r)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

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 follikulärem Lymphom gewichtsunabhängig 0,6 bis 6×10^8 Zellen [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tisagenlecleucel ^a (Kymriah [®])	PZN: 14188467 Tisagenlecleucel, 1,2 × 10 ⁶ – 6 × 10 ⁸ CAR-T Zellen ApU: 265.000,00 € ^b	265.000,00 € [0,00 €; 0,00 €] ^c
<p>a: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.</p> <p>b: Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt 265.000,00 Euro. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tisagenlecleucel nicht durch den Großhandel vertrieben wird.</p> <p>c: Der gesetzliche Herstellerrabatt von 7 % und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tisagenlecleucel nicht an. Kymriah[®] unterliegt in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-19 genannten Präparate aller relevanten Therapien wurden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen.⁴ Die Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 15.05.2022.

Für Tisagenlecleucel fällt der Großhandelszuschlag nicht an, da Tisagenlecleucel nicht durch den Großhandel vertrieben wird. Der gesetzliche Herstellerrabatt von 7 % und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tisagenlecleucel nicht an. Tisagenlecleucel unterliegt in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie weiterer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-18 und den jeweiligen Kosten in Tabelle 3-19 ermittelt.

⁴ Der ABDA-Artikelstamm liefert i.d.R. alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDATA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Tabelle 3-20: Arzneimittel-Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Produkt	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	PZN: 14188467 Tisagenlecleucel, 1,2×10 ⁶ – 6×10 ⁸ CAR-T Zellen ApU: 265.000,00 € ^b	265.000,00 €	1 Infusionsbeutel	265.000,00 €
<i>Summe Tisagenlecleucel</i>				265.000,00 €
a: Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Packungen.				
b: Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt 265.000,00 Euro. 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 nicht an. Kymriah® unterliegt in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht.				

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 3-21 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 3-21: 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	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Möglichkeit 1:		
		<i>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (ambulant)</i>		
		Fludarabin	1	3
		Cyclophosphamid	1	3
		<i>Infusion (stationär)</i>		
		Stationäre Aufnahme (10 Tage)	1	1
		Gabe Tisagenlecleucel	1	1
		Möglichkeit 2:		
		<i>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion + Infusion (stationär)</i>		
		Stationäre Aufnahme (17 Tage)	1	1
Gabe Tisagenlecleucel	1	1		
FL: follikuläres Lymphom r/r: refraktär oder rezidiert (r/r)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Leukapherese

Vor der Herstellung von Tisagenlecleucel wird eine Leukapherese zur Gewinnung von patienteneigenen T-Zellen durchgeführt. Entsprechend der bisherigen G-BA-Beschlüsse ist die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG [2-4]. Dementsprechend fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen eines Patienten eine Woche vor der Tisagenlecleucel Infusion bei ≤ 1.000 Zellen/ μl 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 mg/m^2 i. v. täglich für 3 Tage) und Cyclophosphamid (250 mg/m^2 i. v. täglich für 3 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 stattdessen eine Behandlung mit Bendamustin erfolgen. Analog zu bisherigen G-BA Beschlüssen werden nur die ambulanten Kosten für das Schema Fludarabin/Cyclophosphamid dargestellt [2]. Die Dosierung von Fludarabin und Cyclophosphamid ist abhängig von der Körperoberfläche des Patienten. Erwachsenen Patienten sind gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ durchschnittlich 1,72 m groß und wiegen durchschnittlich 77 kg [5]. Dementsprechend beträgt die Körperoberfläche nach Dubois & Dubois $1,90 \text{ m}^2$. Die Dosierung und der Verbrauch von Fludarabin und Cyclophosphamid sind in Tabelle 3-22 dargestellt.

Tabelle 3-22: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin und Cyclophosphamid

Lymphozytendepletierende Chemotherapie (LC)	Körperoberfläche (KOF)	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 3 Tagen pro Jahr) ^a
Fludarabin	$1,90 \text{ m}^2$	$25 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 47,5 mg	$3 \times 50 \text{ mg} = 150 \text{ mg}$
Cyclophosphamid	$1,90 \text{ m}^2$	$250 \text{ mg/m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 475 mg	$3 \times 500 \text{ mg} = 1.500 \text{ mg}$

a: Angaben inklusive Verwurf.

Gabe von Tisagenlecleucel

2 – 6 Tage nach Abschluss der chemotherapeutischen Lymphozytendepletion wird die Infusion mit Tisagenlecleucel empfohlen. Die Lymphozytendepletion kann entweder ambulant oder stationär in einem qualifizierten Behandlungszentrum erfolgen [1]. Nach der Infusion von Tisagenlecleucel sollten sich Patienten laut Fachinformation mindestens bis zu vier Wochen in der Nähe des Krankenhauses aufhalten. In den ersten zehn Tagen nach der Infusion sollten Patienten täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden [1]. 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 [1]. Für die Kostenberechnung wird daher eine zehntägige stationäre Aufnahme angenommen.

Demnach ergeben sich für die lymphozytendepletierende Chemotherapie und die Tisagenlecleucel Infusion folgende Möglichkeiten:

- 1) Ambulante Verabreichung der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und separate stationäre Aufnahme (10 Tage) für die Infusion von Tisagenlecleucel.
- 2) Stationäre Aufnahme (15 - 19 Tage)⁵ für lymphozytendepletierende Chemotherapie und Infusion von Tisagenlecleucel in einem Aufenthalt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Tisagenlecleucel	
Lymphozytendepletierende Chemotherapie (ambulant)	393,41 €
Tisagenlecleucel-Infusion (stationär) (DRG: R61H)	3.365,66
Lymphozytendepletierende Chemotherapie und Tisagenlecleucel-Infusion (stationär) (DRG: R61H)	6.113,75
NUB-Entgelt Tisagenlecleucel	krankenhausindividuell

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Möglichkeit 1: Chemotherapie ambulant und Infusion stationär

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

⁵ 3 Tage Chemotherapie + 2 Tage bis zur Tisagenlecleucel Infusion + 10 Tage Nachbeobachtung = 15 Tage

3 Tage Chemotherapie + 6 Tage bis zur Tisagenlecleucel Infusion + 10 Tage Nachbeobachtung = 19 Tage

Tabelle 3-24: Kosten pro Anwendung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Infusion von Kymriah®

Wirkstoff	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Anzahl der Packungen pro Jahr	Kosten in Euro
Fludarabin ^a	PZN: 02804808 Fludarabinphosphat GRY 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung 1 Stück 118,50 €	111,64 €	3	334,92 €
Cyclophosphamid ^a	PZN: 01667261 500 mg ENDOXAN Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück 23,10 €	19,83 €	3	59,49 €
Summe Chemotherapie zur Lymphozytendepletion				394,00 €
a: Fludarabin und Cyclophosphamid werden nur vor der Infusion von Tisagenlecleucel verabreicht; der Verbrauch an Packungen und die Jahrestherapiekosten beziehen sich nur auf diese Anwendung. Zur Berechnung der Kosten der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion werden die wirtschaftlichsten Packungen von Fludarabin und Cyclophosphamid herangezogen (Arzneimittelkosten für Fludarabin und Cyclophosphamid gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15.05 2022).				

Für die Infusion von Tisagenlecleucel fällt ein NUB-Entgelt für die *Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen* an, das krankenhausindividuell verhandelt wird und sich damit von den im ABDA-Artikelstamm gelisteten Preisen unterscheiden kann [6].

Nach der Infusion von Tisagenlecleucel sollten sich Patienten laut Fachinformation mindestens vier Wochen in der Nähe des Krankenhauses aufhalten. In den ersten 10 Tagen nach der Infusion sollten Patienten täglich auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden [1]. 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 [1]. Für die Kostenberechnung wird daher eine zehntägige stationäre Aufnahme angenommen.

Für die Infusion von Tisagenlecleucel sind im OPS-Katalog 2022 folgende Codes für die Gabe von CAR-T-Leukozyten vorhanden [7]:

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

Zur Ermittlung der Kosten wird der *DRG Grouper* der *DRG Research Group* verwendet [8]. Bei Verwendung des ICD-10-Codes C82.2⁶ (Follikuläres Lymphom Grad III, nicht näher bezeichnet) als Hauptdiagnose, mit Kodierung des OPS-Codes 8-802.24⁷, 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.

- aG-DRG-Entgelt: 2.035,36 Euro. (bei einem Bundesbasisfallwert 2022).
- Mittlere Verweildauer: 4,6 Tage.
- Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 11 Tage.
- Gesamt-DRG-Entgelt: 3.365,66 Euro (Annahme: Verweildauer 10 Tage)

Die Kosten für die Infusion (exklusive der Kosten für Tisagenlecleucel) ergeben sich wie folgt

(Bewertungsrelation + Zu-/Abschläge) × Basisfallwert + Pflegeerlösbewertungsrelation × Verweildauer × Pflegeentgeltwert

$$= (0,531 + 0) \times 3.833,07 \text{ Euro} + 0,8157 \times 10 \times 163,09 \text{ Euro}$$

$$= 2.035,36 \text{ Euro} + 1.330,30 \text{ Euro}$$

$$= 3.365,66 \text{ Euro}$$

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

Möglichkeit 2: Chemotherapie und Infusion in einem stationären Aufenthalt

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollte laut Fachinformation 2-6 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel durchgeführt werden [1]. Falls Patienten während eines Aufenthalts eine Chemotherapie (Dauer 3 Tage) und eine Infusion bekommen, werden sie kurz vor der Chemotherapie aufgenommen. Es wird demnach angenommen, dass Patienten 5 - 9

⁶ Die Verwendung von ICD-10-Codes für das follikuläre Lymphom Grad I – IIIa (C82.0-3) ergeben identische Kostenposten.

⁷ Die Kodierung des OPS Codes 8-802.24 in Kombination mit dem OPS Code 5-936.1 (Verwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapie; Internationale Zulassung) hat keinen Einfluss auf die ausgelöste DRG und dem daraus resultierende Entgelt.

Tage vor der Tisagenlecleucel-Infusion stationär aufgenommen werden und bis 10 Tage nach Infusion (insgesamt 15 - 19 Tage) stationär verbleiben. Im Mittel ergibt sich daraus ein 17-tägiger stationärer Aufenthalt.

Bei Verwendung des ICD-10-Codes C82.2⁸ (Follikuläres Lymphom Grad III, nicht näher bezeichnet) als Hauptdiagnose, sowie Kodierung des nachfolgenden OPS-Codes,

- 8-543.32: Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie: 3 Tage: 2 Medikamente.
- 8-802.24 Lymphozyten, 1-5 TE: Mit tumorspezifischer In-vitro-Aufbereitung, mit gentechnischer In-vitro-Aufbereitung inkl.: CAR-T-Zellen⁹

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

- aDRG-Entgelt: 2.035,36 Euro (bei einem Bundesbasisfallwert 2022).
- Mittlere Verweildauer: 4,6 Tage.
- Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 11 Tage.
- Zuschlag Tag 12 - 17: 1.816,18 Euro.
- Gesamt DRG-Entgelt: 6.113,75 Euro (Annahme: Verweildauer 17 Tage)

Als Verweildauer der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten werden im Mittel 17 Tage angenommen. Somit wäre die obere Grenzverweildauer um 6 Tage überschritten (17 – 11 = 6).

Die Kosten für die lymphozytendepletierende Chemotherapie plus Kosten der Infusion (exklusive der Kosten für Tisagenlecleucel) ergeben sich wie folgt

(Bewertungsrelation + Zu-/Abschläge) × Basisfallwert + Pflegeerlösbewertungsrelation × Verweildauer × Pflegeentgeltwert

$$= (0,531 + 0,474) \times 3.833,07 \text{ Euro} + 0,8157 \times 17 \times 163,09 \text{ Euro}$$

$$= 3.852,24 \text{ Euro} + 2.261,51 \text{ Euro}$$

$$= 6.113,75 \text{ Euro}$$

⁸ Die Verwendung von ICD-10-Codes für das follikuläre Lymphom Grad I – IIIa (C82.0-3) ergeben identische Kostenposten.

⁹ Die Kodierung des OPS Codes 8-802.24 in Kombination mit dem OPS Code 5-936.1 (Verwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapie; Internationale Zulassung) hat keinen Einfluss auf die ausgelöste DRG und dem daraus resultierende Entgelt.

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

Für die Infusion von Tisagenlecleucel fällt ein NUB-Entgelt für die *Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen* an, das krankenhausesindividuell verhandelt wird und sich damit von denen im ABDA-Artikelstamm gelisteten Preisen unterscheiden kann [6].

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (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 3-25: 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	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	Möglichkeit 1:	
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (ambulant)	394,00 €
		Infusion (stationär), DRG: R61H	3.365,66 €
		Möglichkeit 2:	
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (stationär) + Infusion (stationär), DRG: R61H	6.113,75 €
<i>Summe Tisagenlecleucel Möglichkeit 1</i>			3.759,66 €
<i>Summe Tisagenlecleucel Möglichkeit 2</i>			6.113,75 €
FL: follikuläres Lymphom r/r: refraktär oder rezidiert (r/r)			

Sonstige GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen berücksichtigt [2-4, 9].

Die Angabe der Kosten sonstiger GKV-Leistungen basiert auf den aktuellen Fachinformationen für das zu bewertende Arzneimittel und der patientenindividuellen Therapie. Die Art der

Leistung sowie die Kosten pro Einheit sind in Tabelle 3-26 dargestellt. Die Kosten werden der sogenannten Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, Anlage 3) entnommen [10].

Nach der aktuell gültigen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“ der Hilfstaxe Stand 01.03.2020 sind die pauschalen Zuschläge wie folgt abzurechnen: „Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig.“

In der Kostendarstellung aller Arzneimittel, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorzunehmen ist, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 81,00 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet (siehe Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27).

Tabelle 3-26: Sonstige GKV-Leistungen – Kosten pro Anwendung

Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Anwendung Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €

Tabelle 3-27: Sonstige GKV-Leistungen – Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Zubereitung

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl Leistungen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Möglichkeit 1: Lymphozytendepletierende Chemotherapie (LC) ambulant vor Infusion von Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €	6 ^a	486,00 €
<i>Summe Tisagenlecleucel Möglichkeit 1</i>				486,00 €
a: Aus Tabelle 3-24 ergeben sich 2×3 = 6 Herstellungsprozesse einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3-28: 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie	265.000,00 €	Möglichkeit 1: 3.759,66 € + krankenhaus- individuell Möglichkeit 2: 6.113,75 € + krankenhaus- individuell	Möglichkeit 1: 486,00 €	Möglichkeit 1: 269.245,66 € + krankenhaus- individuell Möglichkeit 2: 271.113,75 € + krankenhaus- individuell
<i>Summe Tisagenlecleucel</i>					269.245,66 € + krankenhaus- individuell – 271.113,75 € + krankenhaus- individuell
FL: follikuläres Lymphom r/r: refraktär oder rezidiert (r/r)					

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.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Die Anzahl der Patienten in der GKV, die für eine Behandlung prinzipiell in Frage kommen, wird in Abschnitt 3.2.4 mit 667 [647 – 686] angegeben.

Versorgungskontext

Tisagenlecleucel ist zugelassen für Patienten mit FL, die bereits zwei oder mehr Therapielinien hinter sich haben. In diesem Patientenkollektiv können insbesondere Patienten mit erhöhtem Risiko und schlechter Prognose (erhöhter FLIPI-Score) von einer Behandlung mit Tisagenlecleucel profitieren. Dazu zählen unter anderem Patienten, die auf Chemotherapien nicht mehr ansprechen oder ein frühes Rezidiv (z. B. POD24) erleiden, also refraktäre und doppelt-refraktäre Patienten. Auch Patienten, die nach einer SZT ein Rezidiv erfahren oder bei denen ein hohes Risiko für Transformationen besteht, haben einen hohen therapeutischen Bedarf, der mit Tisagenlecleucel gedeckt werden kann. Es ist aufgrund der großen Heterogenität der Erkrankung davon auszugehen, dass nicht alle Patienten, die prinzipiell für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel in Frage kommen, diese auch erhalten werden.

Die Anwendung von CAR-T-Zelltherapien im deutschen Versorgungskontext wird derzeit durch die ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie geregelt [11]. Die Richtlinie beinhaltet, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von ATMP Leistungen sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor erbracht werden können ([11]; S. 3). Die Routineversorgung von Lymphom- und Leukämiepatienten mit CAR-T-Zelltherapien findet in Deutschland aktuell ausschließlich im stationären Kontext, in den für die Anwendung von CAR-T-Zelltherapien qualifizierten Behandlungszentren, statt ([11]; S. 136ff).

Entsprechend der Zulassung und der Fachinformation (einschließlich der Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) sollte eine stationäre Aufnahme während der ersten 10 Tage nach der Tisagenlecleucel Infusion in Betracht gezogen werden, ist aber nicht zwingend vorgeschrieben [1]. Bereits im Rahmen der Tisagenlecleucel Zulassungsstudien JULIET [12], ELIANA [13], und ELARA [14] wurden einzelne Patienten ambulant mit Tisagenlecleucel behandelt.

Mit Blick auf die Zulassungserweiterung im Follikulären Lymphom, einem vom indolenten Verlauf geprägten Non-Hodgkin-Lymphom [15] und dem bekannten und günstigen Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel, könnte grundsätzlich für einzelne Patienten an Stelle eines längeren stationären Aufenthaltes die ambulante Betreuung und Überwachung nach der CAR-T-Zelltherapie-Gabe perspektivisch eine Option sein.

Kontraindikationen

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.

Therapieabbrüche

Da Tisagenlecleucel einmalig angewendet wird, sind Therapieabbrüche bei der Ermittlung der Versorgungsanteile nicht zu berücksichtigen.

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.

Der konkrete Versorgungsanteil kann aufgrund der verschiedenen Faktoren und Einflussgrößen nur schwer geschätzt werden. Aufgrund der beschriebenen Heterogenität der Zielpopulation ist davon auszugehen, dass die Anzahl der tatsächlich mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten geringer ist, als die in Abschnitt 3.2.5 genannte Zahl.

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 den Fachinformationen zu Arzneimitteln, aus öffentlichen Berichten und Datenbanken. Die 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 (2018): Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation.; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 14.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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 Axicabtagen-Ciloleucel. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf.
 4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGBV Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie). [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6854/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_TrG.pdf.
 5. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
 6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2022): Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2022/Neue_Untersuchungs-und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_2022.
 7. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2022): Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/OPS-ICHI/OPS/_node.html.
 8. DRG Research Group (2022): DRG Grouper. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&Itemid=112&view=webgrouper.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Obinutuzumab (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Follikuläres Lymphom, Kombination mit Bendamustin, Rituximab-refraktär). [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8003/2021-11-04_AM-RL-XII_Obinutuzumab_D-673_TrG.pdf.
 10. GKV-Spitzenverband (GKV-SV) (2020): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr

- [aege/hilfstaxe/Anlage_3_i.d.F.13_Ergaenzungsvereinbarung_mit_Stand_15.10.2020.pdf](#)
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8091/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie_ZD.pdf.
 12. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. (2021): Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*; 22(10):1403-15.
 13. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. (2018): Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*; 378(5):439-48.
 14. Novartis (2021): Clinical Study Report: CCTL019E2202 - A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma.
 15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), (2020): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom, Langversion 1.0. [Zugriff: 19.05.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/>.

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. dem EPAR für Tisagenlecleucel entnommen [3].

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 dauert im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen.

Dosierung

Dosierung bei erwachsenen DLBCL- und FL-Patienten

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

Konditionierung vor der Behandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Vor Einleitung der Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von Kymriah bestätigt sein. Bei Anwendung zur Behandlung von B-Zell-ALL und DLBCL wird empfohlen, die Infusion von Kymriah 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. Bei FL wird empfohlen, die Infusion von Kymriah 2 bis 6 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen.

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn ein Patient eine signifikante Zytopenie aufweist, z. B. wenn die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, *white blood cell*) eines Patienten eine Woche vor der Infusion von Kymriah bei ≤ 1.000 Zellen/ μl liegt.

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/ μl liegt, sollte der Patient vor der Anwendung von Kymriah erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden.

B-Zell-ALL

[...]

DLBCL und FL

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

- Fludarabin (täglich 25 mg / m² intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg / m² 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 / m² intravenös über 2 Tage).

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn ein Patient eine signifikante Zytopenie aufweist, z. B. wenn die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, *White blood cell*) eines Patienten eine Woche vor der Infusion von Kymriah bei ≤ 1.000 Zellen/ μl 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 H₁-Antihistaminikum zu geben. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall.

Klinische Beurteilung vor der Infusion

Die Behandlung mit Kymriah sollte bei bestimmten Risikopatienten aufgeschoben werden.

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der

Infusion oder bei den ersten Anzeichen / Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und / oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen.

- Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

B-Zell-ALL: Es wurden keine formalen Studien bei Kindern unter 3 Jahren durchgeführt.

DLBCL und FL: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

B-Zell-ALL: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah für diese Patientengruppe ist nicht erwiesen.

DLBCL und FL: 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 HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Leukapheresat von diesen Patienten wird nicht für die Herstellung von Kymriah akzeptiert. Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.

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 zum 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.

Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah ≤ 20 ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung, siehe Abschnitt 6.6.

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.

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 Leukämieast 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 bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B Zell ALL zwischen 1 und 10 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah, bei erwachsenen DLBCL Patienten zwischen 1 und 9 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah und bei erwachsenen FL Patienten zwischen 1 und 14 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 4 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms betrug 8 Tage bei Patienten mit B Zell ALL, 7 Tage bei DLBCL Patienten und 4 Tage bei FL Patienten.

Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Fatigue, Kopfschmerzen, Hypotonie, Dyspnoe, Tachypnoe, Hypoxie und Tachykardie. Auch kann es zu Funktionsstörungen von Organen kommen, darunter Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Leberschäden, die einhergehen mit erhöhter Serumkonzentration von Aspartat Aminotransferase (AST), Alanin Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin. In einigen Fällen kann es im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms zu disseminierter intravasaler Gerinnung (disseminated intravascular coagulation, DIC) mit niedrigen Fibrinogenspiegeln, Kapillarlecksyndrom (capillary leak syndrome, CLS), Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) und hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) kommen. 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 Lymphozytendepletion, aktive Infektion und früh nach der Infusion von Kymriah einsetzendes Fieber oder Zytokin-Freisetzungssyndrom. Als ein Risikofaktor für die Entstehung eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms bei erwachsenen DLBCL Patienten wurde eine hohe Tumorlast vor der Infusion von Kymriah identifiziert.

Vor der Verabreichung von Kymriah bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B Zell ALL sollten Maßnahmen getroffen werden, um die Tumorlast des Patienten zu senken und unter Kontrolle zu halten.

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 3-29: Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom

Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms	Symptomatische Behandlung	Tocilizumab	Kortikosteroide
Leichte Symptome, die nur eine symptomatische Behandlung erfordern, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> - Leichtes Fieber - Fatigue - Anorexie 	Ausschluss anderer Ursachen (z. B. einer Infektion) und Behandlung von Symptomen, z. B. mit Antipyretika, Antiemetika, Analgetika etc. Bei Neutropenie Gabe von Antibiotika gemäß den nationalen Leitlinien	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

<p>Symptome, die eine moderate Intervention erfordern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hohes Fieber - Hypoxie - Leichte Hypotonie 	<p>Falls erforderlich, Gabe von Antipyretika, Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder niedrigdosierte Vasopressoren.</p> <p>Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien</p>		
<p>Symptome, die eine aggressive Intervention erfordern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoxie mit notwendiger High-Flow-Sauerstofftherapie oder - Hypotonie, die die Gabe hochdosierter oder mehrerer Vasopressoren erfordert 	<p>High-Flow-Sauerstofftherapie, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und hochdosierte(r) Vasopressor(en).</p> <p>Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien</p>	<p>Falls nach symptomatischer Behandlung keine Verbesserung eintritt, Gabe von Tocilizumab intravenös über 1 Stunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8 mg/kg (max. 800 mg), wenn Körpergewicht ≥ 30 kg - 12 mg/kg, wenn Körpergewicht < 30 kg <p>Falls keine Verbesserung eintritt, Wiederholung der Gabe von Tocilizumab alle 8 Stunden (max. 4 Dosen können gegeben werden)*</p>	<p>Bei ausbleibender Verbesserung innerhalb von 12 bis 18 Stunden nach Gabe von Tocilizumab: Gabe einer Tagesdosis von 2 mg/kg Methylprednisolon (oder Entsprechendes) intravenös, bis kein Vasopressor und keine Sauerstofftherapie mehr nötig ist, danach Ausschleichen*</p>
<p>Lebensbedrohliche Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämodynamische Instabilität trotz intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Gabe von Vasopressoren - Zunehmende Atemnot - Rasche Verschlechterung des klinischen Zustands 	<p>Maschinelle Beatmung. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr und hochdosierte(r) Vasopressor(en).</p> <p>Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien</p>		
<p>* Falls nach Gabe von Tocilizumab und Steroiden keine Verbesserung eintritt, ist die Gabe anderer Anti-Zytokin- und Anti-T-Zell-Therapien nach Richtlinien der Einrichtung und publizierten Leitlinien in Betracht zu ziehen.</p>			

Alternative Behandlungsstrategien für das Zytokin-Freisetzungssyndrom können basierend auf einrichtungsspezifischen oder wissenschaftlichen Leitlinien implementiert werden.

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 einen getrübbten Bewusstseinszustand, 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 der ersten neurologischen Ereignisse, die zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Infusion von Kymriah auftraten, 8 Tage bei B-Zell-ALL, 6 Tage bei DLBCL und 9 Tage bei FL. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 7 Tage bei B-Zell-ALL, 13 Tage bei DLBCL und 2 Tage bei FL. 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, die in einigen Fällen spät einsetzten (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. Die Möglichkeit von opportunistischen Infektionen des zentralen Nervensystems sollte bei Patienten mit neurologischen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden und entsprechende diagnostische Untersuchungen sollten durchgeführt werden.

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 Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und 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 bei pädiatrischen ALL-Patienten und DLBCL-Patienten innerhalb von drei Monaten und bei FL-Patienten innerhalb von sechs 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, Antibiotikaprophylaxe 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 für 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 11 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. Alle Patienten sollten während der Infusionsdauer 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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Männern und Frauen

Vor Behandlungsbeginn mit Kymriah muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei Patienten, die eine lymphozytendepletierende Chemotherapie erhalten, finden Sie in den Fachinformationen der verwendeten lymphozytendepletierenden Chemotherapeutika.

Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Verhütung nach der Behandlung mit Kymriah abzugeben.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kymriah bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit Kymriah durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei Schwangeren zu einer Schädigung des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3). 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 worden sind, ist die Untersuchung der Immunglobulinspiegel angezeigt.

Stillzeit

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.

Nach der Anwendung von Kymriah sollte das Stillen mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Kymriah auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von Kymriah auf die männliche oder weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

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. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortage catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, ist sicherzustellen, dass geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für das Zytokin-Freisetzungssyndrom vor Ort 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 3-32 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem EU-*Risk-Management-Plan* (RMP, Version 4.2) entnommen [2]. Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechende Zitate eingefügt.

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Sicherheitsaspekte

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

Tabelle 3-31: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Zulassung sind				
CCTL019B2401 <i>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> <i>Note: 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.</i>	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"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen • Infektionen • Tumorlyse-Syndrom • Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammaglobulinämie / Hypogammaglobulinämie • Hämatopoetische Zytopenien • Zerebrales Ödem • Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors) • Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung • Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion • Übertragung von Infektionserregern • Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit • Anwendung bei Patienten mit HBV / HCV / HIV • Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der malignen Erkrankung • Langzeitsicherheit 	Beginn der Datenerfassung Voraussichtliches Ende der Studie Aktualisierung der Analysen Finaler Bericht der Studienergebnisse	Dezember 2018 Dezember 2037 Jährliche Sicherheitsberichte und 5-Jahres-Interimsanalysen Dezember 2038
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die spezifischen Verpflichtungen (Specific Obligations) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
CCTL019A2205B <i>Long-term follow-up of patients exposed to lentiviral-based CD19 directed CAR-T-cell therapy (ongoing)</i>	Das primäre Ziel der Studie ist die Beschreibung von ausgewählten, verzögerten unerwünschten Ereignissen, die gemäß der aktuellen Richtlinien der	<ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen • Infektionen • Tumorlyse-Syndrom • Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammaglobulinämie / Hypogammaglobulinämie • Hämatopoetische Zytopenien 	Beginn der Datenerfassung Voraussichtlich es Ende der Studie Aktualisierung der Analysen	November 2015 Dezember 2036 Jährliche Sicherheitsberichte

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
	<p>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"> • Überwachung der Persistenz des CD19 CAR-Transgens im peripheren Blut • Überwachung der RCL Expression • Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von CD19 CAR-T • Überwachung der Lymphozytenwerte • Beschreibung von Wachstum, Entwicklung und weiblichem Fortpflanzungsstatus bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstinfusion von CD19-CAR-T-Zellen 18 Jahre alt waren 	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrales Ödem • Entstehung replikationsfähiger Lentiviren • Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors) • Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung • Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion • Übertragung von Infektionserregern • Langzeitsicherheit • Immunogenität 	<p>Finaler Bericht der Studienergebnisse</p>	<p>und 5-Jahres-Interimsanalysen</p> <p>Dezember 2037</p>

Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
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>

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>	<p>Trainingsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe, Leitfaden für Patienten und Patienten-Notfallkarte</p>
Infektionen	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> 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>	

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

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<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 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>	
Wichtige potenzielle Risiken		
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	Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 5.3	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)</p>	<p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> <u>Sekundäre Malignome</u> Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, können sekundäre Malignome oder ein Rezidiv ihres Krebses entwickeln. Sie sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten [1].</p> <p><u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u> <u>Kanzerogenität und Mutagenität</u> 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>	
<p>Neuaufreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung</p>	<p>Keine Routinemaßnahmen</p>	<p>Keine weiteren Maßnahmen</p>
<p>Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion</p>	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> Wegen der Risiken bei einer Behandlung mit Kymriah sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn für einen Patienten eine der folgenden Bedingungen zutrifft: - Aktive Graft versus Host Reaktion (<i>graft-versus-Host Disease</i>, GvHD) [1].</p>	<p>Keine weiteren Maßnahmen</p>

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<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, 3 und 5 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p>	
<p>Verminderung der Lebensfähigkeit des Zellprodukts durch unsachgemäßen Umgang</p>	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6</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 medizinisches 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>
Fehlende Informationen		
<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</p>	<p>Keine weiteren Maßnahmen</p>

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> <u>HBV-Reaktivierung</u></p> <p>Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann es zu einer Reaktivierung von HBV kommen, was in manchen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und Tod führt. Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.</p> <p>Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.</p> <p><u>Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen</u></p> <p>Da der zur Herstellung von Kymriah verwendete lentivirale Vektor und HIV kurze Abschnitte an identischer genetischer Information aufweisen, können einige kommerzielle zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests (<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 medizinische Fachpersonal beim Umgang, bei der Verabreichung, bei der Aufbewahrung und bei der Beseitigung Vorsichtsmaßnahmen treffen sollten [1].</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 3 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p>	
Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der malignen Erkrankung	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 5.1</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> <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> <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</p>	Keine weiteren Maßnahmen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Gemäß den tragenden Gründen zum G-BA Beschluss darf Tisagenlecleucel nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden, welche mindestens folgende Kriterien erfüllen muss [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 ≥ 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.

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.

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 einrichtungs-internen 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 *Standard Operating Procedure* (SOPs) um 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 für die klinische, apparative und laborchemische Überwachung zur Früherkennung von CRS und CAR-T-bezogenes Enzephalopathie-Syndrom (CRES) 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 einrichtungsinternen Schulungsprogramm)
- Pneumologie (Bronchoskopie)
- Psychiatrie
- Radiologie (mit CT und MRT)
- Thoraxchirurgie
- Urologie

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

2.8 Eine Unterbringung in spezifischen Räumlichkeiten für Patienten der Risikogruppen 2 oder 3 entsprechend den Richtlinien des Robert Koch-Institutes¹⁰ 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 Marrow Transplantation (EBMT) und für die zeitnahe Dokumentation vorhalten. Insbesondere sind zu dokumentieren:

- Vortherapien
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Art und Dauer des Ansprechens

¹⁰ Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut (RKI). Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. Bundesgesundheitsblatt 2010 53:357-388.

- 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 [4].

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 (2018): Kymriah[®] 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion; Fachinformation.; Fachinformation. Stand: April 2022 [Zugriff: 14.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Novartis. Tisagenlecleucel, CTL019, EU Safety Risk Management Plan. Version 4.2. April 2022.
3. European Medicines Agency (EMA) (2022): Assessment Report Kymriah. EMEA/H/C/004090/II/0044. [Zugriff: 19.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): 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-Zell-

Lymphom) [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG.pdf.

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

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

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

Tabelle 3-33: 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		

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.

Nicht zutreffend.