

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3A

*Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus
großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär
mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und
follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen
Patienten 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: 22.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	79
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	101
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	107
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	109
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	109
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	114
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	114
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	126
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	126
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	127
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	137
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	138
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	138
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	139
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	140

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann-Arbor-Klassifikation.....	20
Tabelle 3-2: Prognostische Faktoren zur Berechnung des IPI	21
Tabelle 3-3: Inzidenz (Fallzahlen) für DLBCL, PMBCL und FL	30
Tabelle 3-4: 5-Jahresprävalenz (Fallzahlen) für DLBCL, PMBCL und FL	32
Tabelle 3-5: Prognostizierte Fallzahlen für DLBCL, PMBCL und FL.....	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-7: Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation von Liso-Cel.....	43
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	45
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	90
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	97
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	102
Tabelle 3-17: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS.....	119
Tabelle 3-18: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei neurologischer Toxizität (NT)	121
Tabelle 3-19: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan	127
Tabelle 3-20: Maßnahmen nach der Zulassung	137
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	139

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Liso- Cel	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celcius
aaIPI	Altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index
ABC	Aktivierte B-Zelle (Activated B-cell)
Abs.	Absatz
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
aG-DRG	Deutsche (German) Diagnosebezogene Fallgruppen unter Ausgliederung der Pflegepersonalkosten (siehe auch Abkürzung DRG)
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMG	Arzneimittelgesetz
Anti-EGFR-mAbs	Monoklonale Antikörper, die gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor gerichtet sind
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
BCNU	Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea)
BMG	Bundesministeriums für Gesundheit
bzw.	Beziehungsweise
ca.	circa
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin, Predniso(lo)n
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
Co.	Compagnie
COO	Ursprungszellklassifikation (Cell of Origin Classification)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (Continuous veno-venous hemodialysis)

Abkürzung	Bedeutung
d. h.	Das heißt
DA-EPOCH-R	Dosisadjustiertes Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Rituximab
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DLBCL NOS	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom nicht weiter spezifiziert (Diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-free survival)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
Etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fraction of inspired oxygen)
FL	Follikuläres Lymphom
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular lymphoma grade 3B)
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	B-Zellen des Keimzentrums (Germinal center B-cells)
GEKID	Gesellschaft Epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V.
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

Abkürzung	Bedeutung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit (Graft versus host disease)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-grade B-cell lymphoma)
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HLH/MAS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom
HR	Hazard Ratio
i.d.R.	In der Regel
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	Intravenös
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (International Unit)
JCAR017	Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel)
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LBCL	Großzelliges B-Zell-Lymphom (Large B-cell lymphoma)
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
LDH	Laktatdehydrogenase
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left ventricular ejection fraction)

Abkürzung	Bedeutung
m ²	Quadratmeter
mAb	Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody)
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-adjusted indirect comparison)
mg	Milligramm
MHC-1	Major Histocompatibility Complex 1
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natürliche Killerzelle
NT	Neurologische Toxizität
PASS	Postauthorisation safety study
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase chain reaction)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal large B-cell lymphoma)
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Bendamustin
PZN	Pharmazentralnummer
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin, Predniso(lo)n
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin
RfIC	Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for Infusion Certificate)
R-GemOx	Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
St	Stück
SZT	Stammzelltransplantation
tFL	Transformiertes folliculäres Lymphom
tiNHL	Transformiertes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
TLS	Tumorlysesyndrom
u. a.	Unter anderem
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
ZE	Zusatzentgelt
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter

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.

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) ist zugelassen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (Primary mediastinal B-cell lymphoma,

PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (Follicular lymphoma grade 3B, FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2022).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet (AWG) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der molekulargenetischen Eigenschaften des Lymphoms, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT)“ (G-BA 2020d)

Mit Schreiben vom 17.12.2020 sowie 19.07.2021 informierte der G-BA über eine Änderung der zVT aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und bestimmte die zVT wie folgt:

„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer alloSZT“ (G-BA 2020c, 2021).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 19.03.2020 statt (Beratungsanforderung 2020-B-004) (G-BA 2020d).

Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurde die in Abschnitt 3.1.1 genannte zVT vom G-BA festgelegt. Der Festlegung der zVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Im AWG grundsätzlich zugelassen sind die Wirkstoffe Polatuzumab Vedotin (in Kombination mit Bendamustin und Rituximab), Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid), Pixantron, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel. Pixantron, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel stehen jeweils für Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung zur Verfügung, wobei Pixantron für die Anwendung bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) indiziert ist (Servier Deutschland GmbH 2019), während die Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapien spezifisch für die Behandlung des DLBCL, PMBCL sowie des follikulären Lymphoms (FL) (Axicabtagen-Ciloleucel) bzw. DLBCL und FL (Tisagenlecleucel) zugelassen sind (Kite Pharma 2022; Novartis 2022). Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab indiziert bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT) in Frage kommen (Roche Pharma AG 2022). Der gegen den Cluster of Differentiation (CD)19 gerichtete monoklonale Antikörper

(monoclonal Antibody, mAb) Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) nicht infrage kommt (Incyte Biosciences 2022).

Für diese neueren, in der klinischen Anwendung für die Behandlung mehrfach rezidivierter bzw. refraktärer Patienten erprobten und zugelassenen Substanzen wurde zudem eine Nutzenbewertung durch den G-BA durchgeführt. Während für den Wirkstoff Pixantron festgestellt wurde, dass der Zusatznutzen gegenüber der zVT nicht belegt ist und insbesondere bei Anwendung als Fünft- oder Mehrlinientherapie nicht erwiesen ist (G-BA 2013), wurde für alle anderen im AWG bewerteten Wirkstoffe ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt (G-BA 2019, 2020a, 2020b, 2022).

Gemäß aktueller nationaler und internationaler Leitlinien stellt ab der Drittlinientherapie die Behandlung mit CAR-T-Zellen den Therapiestandard bei Patienten mit mehrfach rezidiviertem oder refraktärem DLBCL dar (DGHO 2022; NCCN 2022; Tilly 2015). Alternativ kommt bei kurativer Therapieintention eine alloSZT infrage. Allerdings sind neben einem geeigneten Alter und Allgemeinzustand auch ein passender Stammzellspender sowie ein erfolgreiches Ansprechen auf die Induktionstherapie essentielle Kriterien für die Durchführung der alloSZT (Rigacci 2012; Sirvent 2010). Aufgrund dieser Voraussetzungen sowie der hohen transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität ist der Anteil der Patienten, die für eine alloSZT geeignet sind, sehr gering (van Kampen 2011). Gemäß der aktuellen Leitlinie der DGHO kann für Patienten ab der dritten Therapielinie auch eine autoSZT in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Komorbiditäten für eine SZT bzw. eine CAR-T-Zelltherapie nicht in Frage kommen, kann ein Wechsel zu einem palliativen Therapieregime erfolgen (DGHO 2022; NCCN 2022)

Zusammenfassend werden die in der deutschen Leitlinie im Anwendungsgebiet als Standardtherapie empfohlenen CAR-T-Zelltherapien als besonders relevant betrachtet. Die alternativ zur Verfügung stehende alloSZT kommt aufgrund ihrer Anforderungen an Alter und Gesundheitszustand, dem Ansprechen auf die Induktionstherapie sowie der Verfügbarkeit eines passenden Spenders und aufgrund der hohen therapiebedingten Mortalität lediglich für ein sehr kleines, ausgesuchtes Kollektiv in Betracht. Im Gegensatz dazu sind CAR-T-Zelltherapien unabhängig von der Suche nach einem passenden Spender einsetzbar und erfordern keine vorherige Remission. Die CAR-T-Zelltherapie ist im Unterschied zur alloSZT demnach auch für Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung geeignet. Zudem weist die Therapie mit CAR-T-Zellen keine spezifische Altersbeschränkung auf. Entsprechend ist der Anteil der Patienten, die sowohl für Liso-Cel als auch eine alloSZT geeignet sind vergleichsweise klein im Vergleich zu denjenigen Patienten, die sowohl für Liso-Cel als auch eine andere CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel werden daher im Weiteren als besonders zweckmäßig eingestuft.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zur zVT wurden der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 19.03.2020 mit der Vorgangsnummer 2020-B-004 sowie den Informationen über die Änderung der zVT entnommen (G-BA 2020c, 2020d, 2021).

Diskussionen und Aussagen zur Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapien erfolgten auf Basis aktueller nationaler und internationaler relevanter Leitlinien sowie den aktuellen Beschlüssen des G-BA zu im AWG zugelassenen Wirkstoffen.

Der Identifikation der Quellen lag eine Recherche in den nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken sowie den Internetseiten fachspezifischer Gesellschaften bzw. Arbeitsgemeinschaften sowie auf der Internetseite des G-BA zugrunde. Gesucht wurde nach deutschen und englischen indikationsspezifischen Begriffen zu den Entitäten DLBCL, PMBCL und Follikuläres Lymphom (FL). Die Empfehlungen in den identifizierten Leitlinien zur Behandlung der einzelnen Entitäten haben einen großen Deckungsgrad und sind vergleichbar sowie übertragbar. Aufgrund der inhaltlichen Übereinstimmung, wurden, sofern nicht anders beschrieben, die für den deutschen Behandlungskontext maßgeblichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie ergänzend die Leitlinien der europäischen (European Society for Medical Oncology, ESMO) und der amerikanischen Fachgesellschaften (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) zur Behandlung des DLBCL herangezogen (DGHO 2022; NCCN 2022; Tilly 2015).

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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022. *Fachinformation Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)*: Stand: 04.2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: Juli 2022*. ICD10: C83.3. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>, abgerufen am: 01.08.2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pixantron: Vom 16. Mai 2013*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1712/2013-05-16_AM-RL-XII_Pixantron_BAnz.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel: Vorgangsnummer 2018-11-01-D-416 - Vom 2. Mai 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3772/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab): Vom 20. August 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_BAnz.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *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): Vom 17. September 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCCL_D-530_BAnz.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020c. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-299-Z (2020-B-299-z) Lisocabtagen-Maraleucel zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms*. Data on file.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020d. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-004*. Data on file.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-299-Z (2020-B-004) Lisocabtagen-Maraleucel zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms*. Data on file.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid): Vom 3. März 2022*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5314/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
11. Incyte Biosciences Distribution B. V. (Incyte Biosciences) 2022. *MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: März 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
12. Kite Pharma EU B.V. (Kite Pharma) 2022. *Fachinformation YESCARTA®: Stand: Juni 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022. *B-Cell Lymphomas: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 4.2022*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
14. Novartis Europharm Limited (Novartis) 2022. *Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen: Stand: April 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
15. Rigacci L., Puccini B., Doderio A. et al. 2012. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study*. *Annals of hematology* 91 (6), S. 931–939.
16. Roche Pharma AG 2022. *Fachinformation Polivy® 140 mg: Stand: Mai 2022*. Verfügbar unter: <https://www.roche.de/dok/Polivy-reg-140mg-IV-fachinfo-0-na-attach.pdf>, abgerufen am: 01.08.2022.
17. Servier Deutschland GmbH 2019. *Fachinformation Pixuvri®: Stand: Dezember 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
18. Sirvent A., Dhedin N., Michallet M. et al. 2010. *Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire*. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 16 (1), S. 78–85.
19. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. 2015. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 26 (Suppl 5), S. v116-125.

20. van Kampen R. J. W., Canals C., Schouten H. C. et al. 2011. *Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (10), S. 1342–1348.

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.

Klassifikation der aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome

Liso-Cel ist indiziert für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2022b).

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) klassifiziert lymphoide Neoplasien auf Basis des betroffenen Zelltyps (Swerdlow 2016). Dadurch lassen sich grundsätzlich Neoplasien der B-Zellen, T-Zellen oder natürlichen Killerzellen (NK) unterscheiden. Die vom AWG umfassten Entitäten werden der Gruppe der reifen B-Zell-Neoplasien zugeordnet, einer Untergruppe des aggressiven NHL (Swerdlow 2016).

Klinisch wird in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf zwischen langsam proliferierenden, indolenten (niedrigmalignen) und schnell proliferierenden, aggressiven (hochmalignen) B-Zell-NHL unterschieden (Armitage 1998; Sapkota 2020). Niedrigmaligne B-Zell-NHL wachsen relativ langsam und verlaufen anfangs oft symptomlos. Dazu zählen unter anderem das Multiple Myelom (MM), die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) oder das FL Grad 1 bis 3A.

Die in der WHO-Klassifikation genannten aggressiven B-Zell-NHL werden ihrer Definition entsprechend über klinische Parameter (z. B. Lokalisation), histologische Eigenschaften, den Immunphänotyp, ihre charakteristische Assoziation zu infektiösen Agenzien oder ihre genetischen Aberrationen definiert und voneinander abgegrenzt (Swerdlow 2016). Aggressive B-Zell-NHL schreiten rasch voran. Dazu gehören unter anderem das DLBCL, das PMBCL und das hochmaligne B-Zell-Lymphom (High-grade B-cell lymphoma, HGBL) (Beham-Schmid

2017). Auch das FL3B zeigt im Unterschied zum indolenten FL (Grad 1 bis 3A) einen schnell fortschreitenden Verlauf, weshalb es biologisch ebenfalls zu den aggressiven B-Zell-NHL gezählt wird (DGHO 2022a, 2022b).

Das DLBCL gehört mit einem Anteil von 30 bis 40 % aller NHL zur häufigsten Form der aggressiven B-Zell-NHL. DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patienten mit einem Durchschnittsalter von über 60 Jahren auf (Smith 2015). Das mediane Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 71 Jahren, allerdings können auch jüngere Patienten und Kinder betroffen sein (Barnes 2016). Männer erkranken etwas häufiger als Frauen (Barnes 2016).

Das DLBCL wird in Bezug auf das klinische Verhalten, die Morphologie, den Immunphänotyp und die molekularen Mechanismen in das nicht weiter spezifizierte DLBCL (DLBCL not otherwise specified, DLBCL NOS) und andere Subtypen unterschieden. Anhand der Morphologie kann das DLBCL NOS unterteilt werden in centroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch und andere seltene Varianten. Eine weitere gängige Einteilung basiert auf der sogenannten Ursprungszellklassifikation (Cell of Origin Classification, COO). Die neoplastischen Zellen können dem Keimzentrum entspringen (germinal center B-cells, GCB) oder dieses bereits passiert haben (post GCB bzw. aktivierte B-Zelle (activated B-cell), ABC) (Alizadeh 2000; Basso 2015; Chapuy 2018; Swerdlow 2016). Zytogenetisch liegt bei etwa 11 % der Patienten mit DLBCL NOS ein MYC-Rearrangement vor. Von diesen weisen 39 % ein zusätzliches B-Zell-Lymphom (BCL2)-, 15 % ein zusätzliches BCL6-Rearrangement und 12 % beide Rearrangements auf (Rosenwald 2019). Die Deregulation dieser drei Gene trägt wesentlich zur Pathogenese des DLBCL bei und stellt einen ungünstigen Prognosefaktor dar. Liegt eine gleichzeitige Translokation des MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Onkogens vor, spricht man von sogenannten Double-Hit- bzw. Triple-Hit-Lymphomen. Diese werden nach der aktuellen WHO-Klassifikation als HGBL mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangement klassifiziert (Swerdlow 2016).

In den meisten Fällen manifestiert sich das DLBCL NOS de novo ohne klinisch erkennbare Vorstufen, kann jedoch auch aus einer Progression oder Transformation eines indolenten Lymphoms (transformiertes indolentes NHL, tiNHL) wie z. B. der CLL, des FL oder des Marginalzonen-Lymphoms entstehen (Martelli 2013). Am häufigsten wird eine Transformation von einem indolenten FL zu einem DLBCL (transformiertes FL, tFL) beobachtet. Die Rate der histologischen Transformation des indolenten FL liegt bei unter 1 bis 3 % pro Jahr (Al-Tourah 2008; Casulo 2020; Freedman 2014; Link 2013).

Hinsichtlich der Behandlung und therapeutischen Empfehlungen wird bei den genannten Subtypen des DLBCL im deutschen Versorgungskontext nicht unterschieden (DGHO 2022a).

Das PMBCL ist mit einem Anteil von ca. 1 bis 3 % aller NHL eine sehr seltene Erkrankung. Im Gegensatz zum DLBCL erkranken eher junge Patienten mit einem medianen Alter von 35 Jahren. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Johnson 2008). Das PMBCL wurde lange Zeit als Subtyp des DLBCL betrachtet, ist aber aufgrund ausgeprägter pathologischer Merkmale seit 2008 von der WHO als eigenständige Entität anerkannt, der spezifische genetische und immunologische Veränderungen zugrunde liegen (Campo 2011; Swerdlow

2016; Zhou 2020). Trotz dieser Unterscheide kommt es zu einer dem DLBCL vergleichbaren klinischen Ausprägung, weshalb sich die Behandlungsempfehlungen für das PMBCL an denen des DLBCL orientieren (DGHO 2022a; G-BA 2020; NCCN 2022; Wahlin 2012).

Das FL umfasst ca. 20 bis 35 % aller neu diagnostizierten NHL und stellt damit nach dem DLBCL die zweithäufigste Form der NHL dar. In Deutschland liegt das mediane Erkrankungsalter bei 66 Jahren. Frauen erkranken geringfügig häufiger als Männer (Barnes 2016; DGHO 2022b). Anhand des Zentroblastenanteils und der Gegenwart von Zentrozyten wird das FL in die Grade 1, 2, 3A und 3B unterteilt, wobei die Grade 1 bis 3A den indolenten und Grad 3B den aggressiven B-Zell-NHL zugeordnet werden (Vaidyanathan 2014). Entsprechend sind die indolenten Formen des FL nicht Teil des AWG. Bei ungefähr 5 % aller Patienten mit einem FL wird der Grad 3B (FL3B) diagnostiziert (Wahlin 2012). Klinisch kann das FL3B kaum von einem DLBCL unterschieden werden. Die Behandlung des FL3B erfolgt daher entsprechend der Empfehlungen für das DLBCL (DGHO 2022a, 2022b). Zudem wird Evidenz für Patienten mit FL3B in der Regel im Rahmen von Studien mit DLBCL-Patienten generiert, weshalb im weiteren Verlauf FL3B und DLBCL meist nur zusammenfassend betrachtet werden können.

Die aggressiven B-Zell-NHL sind durch einen vergleichbaren klinischen Verlauf gekennzeichnet. Charakteristisch ist vor allem eine rasche Progression der Erkrankung, die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod führt. Die Behandlungsstrategie konzentriert sich daher unabhängig von der vorliegenden Entität auf die Einleitung einer intensiven Therapie, die eine anhaltende Remission bzw. Heilung zum Ziel hat (DGHO 2022a; G-BA 2020; Lees 2019).

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache und Ätiologie des aggressiven B-Zell-NHL ist weitgehend unbekannt. Erbliche Faktoren oder eine genetische Veranlagung für ein NHL wurden bisher nicht nachgewiesen. Vielmehr werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert, die eine genetische Veränderung in den B-Zellen verursachen können. Neben dem zunehmenden Alter, mit dem generell das Risiko an einem NHL zu erkranken steigt, werden das Vorliegen einer (viral bedingten) Immunschwäche bzw. eine induzierte Immunsuppression nach Organ- oder Stammzelltransplantation oder eine immunsuppressive Therapie als Risikofaktoren für die Entstehung eines B-Zell-NHL diskutiert. Des Weiteren können ultraviolette (UV)-Strahlung, Pestizide sowie Haarfärbemittel das Risiko, ein B-Zell-NHL zu entwickeln, erhöhen (Friedberg 2008).

Ausgangspunkt aller B-Zell-NHL ist die unkontrollierte Vermehrung von mutierten B-Zellen. Die verantwortlichen genetischen Veränderungen können in allen Stadien der Differenzierung der B-Zellen entstehen. Je nach Stadium der Lymphozytenentwicklung, bei der die maligne Transformation stattgefunden hat, entstehen unterschiedliche Lymphome, die sich in ihrer klinischen Ausprägung (indolent oder aggressiv) unterscheiden (Sapkota 2020).

Bei vielen B-Zell-NHL-Patienten lassen sich zudem Translokationen nachweisen, die zur Expression von Onkogenen führen. Die Onkogene stören das physiologische Wachstum und das Überleben der B-Zellen. Circa 80 % der DLBCL exprimieren das BCL2-Protein und 70 %

das BCL6-Protein (Colomo 2003). BCL2 kodiert ein integrales äußeres mitochondriales Membranprotein, das die Apoptose hemmt; BCL6 kodiert für einen transkriptionellen Repressor innerhalb von B-Zellen des Keimzentrums, der die Lymphom-Genese durch eine verstärkte Proliferation, verminderte Apoptose und Differenzierungsblockade vermittelt (Basso 2010; Pasqualucci 2018). Translokationen im BCL2-Gen liegen bei 20 – 30 % der Patienten mit DLBCL vor, Translokationen im BCL6-Gen sind bei 30 – 40 % der DLBCL-Patienten vorhanden (Parekh 2007).

Klinisches Bild

Die klinische (Erst-)Symptomatik eines aggressiven B-Zell-NHL wird vor allem durch die Lokalisation der Manifestationen bestimmt und kann dementsprechend sehr unterschiedlich sein. Erste klinische Anzeichen für das Vorliegen eines aggressiven B-Zell-NHL können Schwellungen im Nacken, in der Achselhöhle oder in der Leistengegend sein. Am häufigsten kommen diese Lymphknotenschwellungen am Hals und oberhalb des Schlüsselbeins vor. Da die Lymphknoten oder die Milz meist druckunempfindlich sind, werden die Schwellungen oft erst spät bemerkt.

Prinzipiell ist der Befall jeder Lymphknotenregion und später auch ein Befall der extranodalen Strukturen des menschlichen Körpers möglich. Bei bis zu 40 % der Patienten präsentiert sich die Erkrankung extranodal, etwa im Knochenmark, im Magen-Darm-Trakt oder im zentralen Nervensystem (ZNS). Die am häufigsten betroffene extranodale Stelle ist der Gastrointestinaltrakt (Li 2018; Padala 2021). Im Unterschied zum DLBCL und FL3B befinden sich die malignen Zellen bei Patienten mit PMBCL normalerweise im Mittelfellraum in der Brusthöhle (Mediastinum). Nur in seltenen Fällen sind andere Regionen befallen. Typische Symptome des PMBCL sind Atemlosigkeit, Husten und eine venöse Rückflusstauung mit Schwellung von Gesicht und Armen (Lazzarino 1993; Li 2018).

Bei Diagnosestellung liegen in der Regel rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen vor. Systemische Symptome umfassen typischerweise Nachtschweiß, nicht anderweitig erklärbare Gewichtsabnahme von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten und Fieber über 38°C. Diese Allgemeinsymptome werden als sogenannte B-Symptome zusammengefasst (Li 2018; Padala 2021).

Diagnose

Eine gesicherte Diagnose des aggressiven B-Zell-NHL ist die Voraussetzung für den Beginn einer zielgerichteten Therapie. Basierend auf immunhistochemischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Befunden kann eine Differenzialdiagnose und Einordnung gemäß der WHO-Klassifikation vorgenommen werden (Swerdlow 2016).

Die Diagnosestellung beinhaltet eine umfassende körperliche Untersuchung inklusive der Anfertigung eines großen Blutbilds. Tonsillen, Lymphknoten, Leber und Milz werden auf sicht- oder tastbare Raumforderungen untersucht und das Vorliegen von B-Symptomen erfasst. Zudem ist die Entnahme einer möglichst großen Gewebeprobe erforderlich, an der histologische, immunhistochemische, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt werden können. Die Morphologie ist für die Diagnose und Abgrenzung von

Differentialdiagnosen von besonderer Bedeutung. Da die Diagnosestellung oft schwierig ist, sollte eine Beurteilung durch einen erfahrenen Hämatopathologen angestrebt werden. Zur Ausbreitungsdiagnostik und damit der Stadieneinteilung sollte zudem eine bildgebende Diagnostik mit beispielsweise einer Computertomographie (CT)-Scans von Hals, Thorax und Abdomen erfolgen (DGHO 2022a).

Stadieneinteilung

Für die Einteilung des Krankheitsstadiums der B-Zell-NHL hat sich die Ann-Arbor-Klassifikation etabliert (Carbone 1971; Lister 1989). Diese berücksichtigt insbesondere das Ausmaß und die Verteilung der Lymphknotenbeteiligung sowie die extranodalen Manifestationen. Auf Basis der Anzahl und Lokalisation der betroffenen Regionen werden vier Stadien unterschieden (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
I_E	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
II_E	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
III_E	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall)
Suffix S	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten)
Zusatz A	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome
Zusatz B	Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome: Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38 °C, nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel, nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten
Quellen: Carbone 1971; Lister 1989	

Jedes Stadium wird abhängig vom Vorliegen von B-Symptomen mit dem Zusatz A und B versehen, wobei die Zusatzbezeichnung B das Vorliegen von B-Symptomen definiert.

Prognostische Faktoren

Für die klinische Einschätzung der Prognose hat sich die Risikostratifizierung anhand des Internationalen Prognostischen Index (IPI) durchgesetzt. Dieser wurde 1993 vom International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project entwickelt, um das Gesamtüberleben und das Rezidivrisiko bei Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL zu erfassen (INHLPPF 1993). Dafür werden fünf unabhängige, klinisch messbare, prognosebestimmende Parameter, die

einen Einfluss auf das Überleben bei aggressivem B-Zell-NHL zeigen, berücksichtigt (siehe Tabelle 3-2) und für die Prognose in günstige bzw. ungünstige Ausprägungen unterteilt.

Tabelle 3-2: Prognostische Faktoren zur Berechnung des IPI

Faktor	Günstige Ausprägung	Ungünstige Ausprägung
Alter	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
Ann-Arbor-Stadium	I – II	III – IV
Extranodale Manifestation	0 – 1	≥ 2
Serum-LDH	≤ obere Normgrenze	> obere Normgrenze
ECOG PS	0 – 1	≥ 2
Abkürzungen: ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI: Internationaler Prognostischer Index; LDH: Laktatdehydrogenase. Quelle: DGHO 2022a		

Für jeden vorliegenden Risikofaktor mit ungünstiger Ausprägung wird ein Punkt vergeben, sodass sich ein Risikowert zwischen 0 und 5 ergibt. Daraus lassen sich vier Risikogruppen ableiten: niedriges Risiko (0 oder 1 Punkt), niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4 oder 5 Punkte).

Derzeit beträgt das Gesamtüberleben nach drei Jahren für DLBCL-Patienten nach Erstlinientherapie mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab und einer Polychemotherapie (R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin und Predniso(lo)n) bei einem niedrigen Risiko 91 %. Wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen, sinkt das Gesamtüberleben auf 81 % (niedrig-intermediäres Risiko) bzw. 65 % (hoch-intermediäres Risiko) und liegt bei Patienten mit hohem Risiko bei nur noch 59 % (Li 2018; Ziepert 2010). Insbesondere für ältere Patienten und junge Hochrisikopatienten ist die Prognose im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben ungünstig (Pfreundschuh 2008; Schmitz 2012).

Neben dem IPI wird für junge Patienten ≤ 60 Jahren die Anwendung des altersadjustierten Internationalen Prognostischen Index (aaIPI) empfohlen, ein auf die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und Laktatdehydrogenase (LDH) reduzierter Prognose-Score, in dem die oben genannten vier Risikogruppen durch 0, 1, 2 oder 3 ungünstige Faktorausprägungen definiert sind (INHLFPF 1993). Im Gegensatz zum IPI erlaubt der aaIPI eine Überlebensprognose unabhängig vom Alter.

Darüber hinaus gibt es weitere Risikofaktoren, die mit einer schlechteren Prognose und einem höheren Rezidivrisiko assoziiert sind. Dazu zählen großzellige (konkordante) Knochenmarkinfiltrationen, sehr große Lymphommanifestationen („Bulky Disease“) sowie das Vorliegen von Komorbiditäten (DGHO 2022a).

Anhand der Risikoeinschätzung kann die Prognose im Hinblick auf den Therapieerfolg und das Überleben der Patienten eingeschätzt werden. Mit zunehmender Zahl der Risikofaktoren verschlechtert sich die Prognose erheblich.

Besonders ungünstig ist die Prognose für Patienten mit HGBL. Dabei handelt es sich um ein besonders aggressives Lymphom, bei dem die BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements einen unabhängigen, negativen prognostischen Faktor für das Überleben in den ersten zwei Jahren darstellen. Dabei gibt es prognostisch keinen Unterschied zwischen zu den HGBL zählenden Double-Hit (MYC/BCL2 oder MYC/BCL6)- und Triple-Hit (MYC/BCL2/BCL6)-(Rosenwald 2019). In einer Studie mit 54 Double-Hit-Lymphom-Patienten, die CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin, Predniso(lo)n), R-CHOP oder eine Hochdosischemotherapie mit oder ohne konsekutiver autoSZT erhielten, starben 59 % der Patienten innerhalb von sechs Monaten nach der Diagnose und nur sechs Patienten waren nach fünf Jahren noch am Leben (Johnson 2009). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Studie mit 303 DLBCL-Patienten, die mit CHOP oder R-CHOP behandelt wurden. Vierzehn Prozent der Patienten wiesen ein MYC-Rearrangement auf (83 % davon hatten gleichzeitig ein BCL2- oder BCL6-Rearrangement). MYC-Rearrangements waren mit einem schlechteren 2-Jahres-Überleben assoziiert (35 % vs. 61 %) im Vergleich zu DLBCL-Patienten ohne MYC-Rearrangement (Barrans 2010). In einer anderen retrospektiven Studie mit DLBCL-Patienten, die mit R-CHOP behandelt wurden, zeigte die Subgruppe der Patienten mit Double-Hit Lymphom (n = 14) im Vergleich zu den anderen DLBCL Patienten ein signifikant schlechteres Ergebnis (5-Jahres-Überleben 27 % vs. 71 %) (Johnson 2012).

Im Gegensatz dazu haben Patienten mit PMBCL nach der Erstlinientherapie mit R-CHOP eine sehr gute Prognose. Das Gesamtüberleben nach drei Jahren beträgt 89 % bei Patienten mit niedrigem Risiko (Rieger 2011). Ebenfalls sehr gute Therapieergebnisse wurden mit DA-EPOCH-R (dosisadjustiertes Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Rituximab) erzielt. Nach fünf Jahren betrug das ereignisfreie Überleben (Event-free survival, EFS) nach Erstlinientherapie 93 % und das Gesamtüberleben 97 % (Dabrowska-Iwanicka 2014).

Für Patienten mit FL3B liegen kaum separate Daten vor, vielmehr werden diese in der Regel innerhalb von Studien mit DLBCL bzw. aggressiven B-Zell-NHL erhoben und analysiert. Insbesondere im Hinblick auf die Prognose der Patienten lassen sich nur sehr schwer Aussagen treffen, da für Patienten mit FL für diese Indikation spezifische FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) zum Tragen kommt. In der bisher größten retrospektiven Analyse von Patienten mit FL konnte gezeigt werden, dass sich ein FL3B wie ein DLBCL verhält. Die Analyse von 23 Patienten mit FL3B ergab, dass die generelle Überlebensrate nach fünf Jahren ungeachtet der Vortherapie 43 % betrug, wobei sich auch diese Schätzung aufgrund der sehr geringen Anzahl von Patienten mit FL3B (5 % der Gesamtstudienpopulation) nur begrenzt interpretieren lässt (Wahlin 2012).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Liso-Cel umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B, nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Bei einem mehrfach rezidiviertem oder refraktärem aggressiven B-Zell-NHL handelt es sich um eine schwere und lebensbedrohliche Erkrankung, die unbehandelt rasch zum Tod führen kann.

Die von der Zielpopulation umfassten Patienten sind bereits mehrfach vortherapiert und charakterisieren sich daher durch eine schlechte Prognose und geringe Lebenserwartung (Abramson 2020b; Abramson 2020a; Brudno 2018; Johnson 2020; Phuoc 2019). Vor allem Patienten, die weder auf die Erstlinien- noch auf Folgetherapien angesprochen haben, aber auch Patienten, bei denen keine autoSZT durchgeführt werden konnte oder die nach dieser ein Rezidiv aufwiesen, haben eine besonders ungünstige Prognose. Das umfasst neben Patienten mit refraktärer Erkrankung auch ältere Patienten sowie Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren, wie einer hohen Tumorlast oder eine sekundären ZNS-Beteiligung, welche ein hohes Risiko für einen aggressiven und damit schwer behandelbaren Krankheitsverlauf bergen. Diese Patienten sind in der Regel nicht für eine alloSZT als potenziell kurative Therapieoption geeignet, da die erforderliche Remission nicht erreicht werden kann oder das individuelle Risiko der transplantationsassoziierten Mortalität und Morbidität aufgrund des Alters oder bestehender Komorbiditäten zu hoch ist.

Dementsprechend besteht für die Patienten im AWG, insbesondere jene mit refraktärer Erkrankung, bei fehlender Eignung für eine autoSZT, und Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren, ein hoher Bedarf nach einer potenziell kurativen Therapieoption mit einer in klinischen Studien nachgewiesenen hohen Wirksamkeit und einem gleichzeitig gut handhabbaren Sicherheitsprofil.

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

Derzeitige für Deutschland relevante und etablierte Empfehlungen für die Behandlung des aggressiven B-Zell-NHL sind in der DGHO Leitlinie für die Behandlung des DLBCL verankert. Diese sind auch maßgeblich für die Behandlung des PMBCL und des FL3B, welche ebenfalls dem aggressiven B-Zell-NHL zugeordnet werden (G-BA 2020). Die Empfehlungen

der DGHO decken sich inhaltlich mit den Empfehlungen der europäischen (ESMO) und amerikanischen (NCCN) Fachgesellschaften (DGHO 2022a; NCCN 2022; Tilly 2015).

Das aggressive B-Zell-NHL umfasst prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankungen. Die Behandlung erfolgt mit kurativer Intention sofern Komorbiditäten oder andere Umstände einem kurativen Konzept nicht im Wege stehen (DGHO 2022a). Für die Primärtherapie wird generell die Behandlung mit dem R-CHOP-Regime oder mit R-CHOP ähnlichen Protokollen empfohlen, welche Heilungsraten von 60 % bis 70 % erzielen (Cunningham 2013). Allerdings erleiden ca. 30 % bis 40 % der Patienten ein Rezidiv oder sind refraktär auf die Primärtherapie (Coiffier 2016; Friedberg 2011).

Nach dem Wiederauftreten der Erkrankung wird unterschieden, ob Patienten hochdosisfähig, d. h. für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autoSZT geeignet sind, oder nicht. Für hochdosisfähige Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) wird gemäß der DGHO Leitlinie nach erteilter Zulassung und Kostenübernahme die Therapie mit CAR-T-Zellen als neuer Standard angesehen. Bislang gilt für diese Patienten und für Patienten mit spätem Rezidiv nach der Erstlinientherapie die konventionelle Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autoSZT als Standard (DGHO 2022a). Von allen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung sind ca. die Hälfte mit Hinblick auf Alter, Gesundheitsstatus und körperliche Fitness potentielle Kandidaten für diese Behandlung (Friedberg 2011). Bei ca. der Hälfte der Patienten, die initial Kandidaten für eine Hochdosistherapie waren, kann letztendlich aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf die Induktionstherapie, auftretenden Nebenwirkungen oder einer in sehr wenigen Fällen ungenügenden Mobilisierung der hämatopoetischen Stammzellen keine autoSZT durchgeführt werden (Friedberg 2011). Von den Patienten, die eine autoSZT erhalten, erleiden 27 % ein erneutes Rezidiv (van den Neste 2017). Entsprechend können 10 % der Patienten mit rezidiviertem DLBCL bzw. 20 % der Patienten, die für eine Transplantation geeignet sind, durch die autoSZT geheilt werden.

Bei nicht-hochdosisfähigen Patienten, die aufgrund ihres biologischen Alters und/oder ihrer Komorbidität für eine autoSZT nicht geeignet sind, kommt eine erneute Immunchemotherapie oder die Behandlung mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatumumab Vedotin in Kombination mit Rituximab und Bendamustin (Pola-BR) oder dem Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in Betracht (DGHO 2022a).

Allerdings sprechen nicht alle Patienten auf die systemische Zweitlinienbehandlung an. In der SCHOLAR-1 Studie wurden Daten von 861 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL oder tFL ausgewertet (Crump 2016). Die Überlebensrate für Patienten mit refraktärer Erkrankung ist schlecht und beläuft sich im Median auf 6,3 Monate (Crump 2016). Über alle vier der Analyse zugrundeliegenden Datenquellen hinweg waren 318 von 861 Patienten (36,9 %) refraktär auf die Zweit- oder Folgelinienbehandlung, definiert als stabile oder progrediente Erkrankung nach Chemotherapie bzw. Rezidiv nach SZT innerhalb von 12 Monaten. Die Ansprechraten auf Pola-BR bzw. Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid liegen ebenfalls in diesem Bereich. In der offenen, einarmigen Phase II Studie L-

MIND mit Tafasitamab und Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie sprachen 40 % der Patienten nicht auf die Therapie an (Salles 2020). In der offenen randomisierten Phase II Studie mit Pola-BR zeigten 55 % der Patienten kein Ansprechen (Sehn 2020). Es besteht demnach ein dringender Bedarf an wirksamen Behandlungen für Patienten mit (primär) refraktärer Erkrankung, die nicht auf eine systemische Zweitlinien angesprochen bzw. die nach einer autoSZT innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv erlitten haben.

Gemäß aktueller Leitlinien sollte ab dem zweiten Rezidiv immer die Behandlung mit CAR-T-Zellen in Betracht gezogen werden, welche in dieser Situation nach aktuellen Leitlinienempfehlungen den derzeitigen Therapiestandard darstellt (DGHO 2022a). Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie können alternativ Kandidaten für eine alloSZT sein. Allerdings sind zum einen das Erreichen einer Remission und zum anderen ein passender Spender unmittelbare Voraussetzungen für eine alloSZT. Obwohl die transplantationsassoziierte Mortalität nach einer alloSZT in den letzten Jahren deutlich gesunken ist, beläuft sich diese zwei Jahre nach der Transplantation immer noch auf bis zu 30 % und liegt ein Jahr nach Durchführung der Transplantation signifikant höher als nach einer CAR-T-Zelltherapie (21 % versus 3 %; HR: 0,27; 95 %-KI [0,08; 0,94]) (Dreger 2020a). Dies ist größtenteils auf die nach einer alloSZT auftretenden Komplikationen, wie die Graft-versus-Host-Krankheit (graft versus host disease, GVHD) zurück zu führen, die bei etwa 30 bis 50 % der Empfänger von verwandten Spendern bzw. bei 70 % der Empfänger von nicht verwandten Spendern auftritt (Kuba 2018). Andere Komplikationen, die zur Mortalität und Morbidität nach der alloSZT beitragen können, sind neutropenische und opportunistische Infektionen, transplantationsbedingte Mikroangiopathien und eine Venenokklusions-Krankheit. Zudem sind die transplantierten Patienten prolongiert immunkompromittiert und weisen deshalb ein erhöhtes Infektionsrisiko auf. Daher kommt die alloSZT entsprechend aktueller Leitlinien in der Drittlinienbehandlung lediglich als Alternative zur Standardtherapie mit CAR-T-Zellen in Betracht für Patienten mit einem nicht fortgeschrittenem biologischen Alter, bei denen keine oder geringfügige Komorbiditäten vorliegen (DGHO 2022a; Dreger 2020b). Gemäß der aktuellen Leitlinie der DGHO kann für Patienten ab der dritten Therapielinie ebenfalls eine autoSZT in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten weder für eine SZT noch für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kommen, ist das Behandlungsziel häufig palliativ.

Die Behandlung mit CAR-T-Zellen, die unabhängig vom Alter der Patienten und deren Eignung für eine Transplantation und vorhandener Refraktäritäten eingesetzt werden kann, hat mit hohen Ansprechraten und einer dauerhaften Remission die Ergebnisse ab der Drittlinientherapie erheblich verbessert und sich somit zur Standardtherapie in dieser Situation etabliert. Mit einem Gesamtansprechen von 53 % und einem kompletten Ansprechen bei 39 % der Patienten bei Tisagenlecleucel bzw. 83 % und 58 % bei Axicabtagen-Ciloleucel zeigt die CAR-T-Zelltherapie eine deutlich höhere Wirksamkeit als andere Substanzklassen und bietet den Patienten eine Aussicht auf Kuration (Locke 2019; Schuster 2021). Die hohe Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapien kann allerdings auch mit erheblichen unerwünschten Ereignissen einhergehen. Bei einer überwiegenden Mehrheit der Patienten wird nach Infusion der CAR-T-

Zellen typischerweise ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) beobachtet, das in klinischen Studien bei 11 % (Axicabtagen-Ciloleucel) bis 23 % (Tisagenlecleucel) der Patienten schwer (CTCA Grad ≥ 3) verlief. Weitere Nebenwirkungen betrafen neurologische Toxizitäten (NT), die jeweils bei 32 % bzw. 11 % der Patienten schwer (CTCA Grad ≥ 3) waren. Von besonderem Interesse sind weiterhin auch langanhaltende Zytopenien vom CTCA Grad ≥ 3 , die jeweils bei 17 % (3 Monate nach CAR-T-Zell-Infusion) bzw. 34 % (28 Tage nach CAR-T-Zell-Infusion) der Patienten auftraten (Locke 2019; Schuster 2021). Dementsprechend besteht trotz Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel weiterhin der Bedarf für eine Therapieoption mit einer besseren Verträglichkeit bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit und kurativem Potential.

Darüber hinaus gibt es spezifische Populationen mit aggressivem B-Zell-NHL für die es bisher wenig bis keine klinische Evidenz gibt, da diese aus den Zulassungsstudien von Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel ausgeschlossen wurden oder dort unterrepräsentiert waren. Das betrifft zum einen die seltenen Lymphomentitäten, wie das FL3B, welches bisher nicht in diesen klinischen Studien berücksichtigt wurde und für das Liso-Cel die erste spezifisch zugelassene CAR-T-Zelltherapie darstellt, sowie das aus indolenten Lymphomen (z. B. Marginalzonen-Lymphom und CLL) transformierte DLBCL und Patienten mit PMBCL, die bisher nur in einer pivotalen Studie dieser CAR-T-Zelltherapien untersucht wurden. Zum anderen betrifft das Patienten mit Hochrisikofaktoren wie Patienten mit sekundärem ZNS-Lymphom, Komorbiditäten wie einer eingeschränkten Herz- oder Nierenfunktion, mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) über 1 sowie ältere Patienten über 65 Jahre. Dies gilt ebenso für Patienten, die eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) während der Herstellung der CAR-T-Zellen benötigen, Patienten mit niedriger absoluter Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count, ALC) sowie Patienten mit einem Rezidiv nach alloSZT. Diese Patientenpopulationen wurden in bisherigen Zulassungsstudien von CAR-T-Zelltherapien nicht oder kaum berücksichtigt, zeigen aufgrund ihrer prognostisch ungünstigen Faktoren jedoch einen besonders hohen therapeutischen Bedarf.

Zusammenfassend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an Therapieoptionen mit kurativem Potenzial und einer besseren Verträglichkeit, insbesondere hinsichtlich CRS und NT, die in einer breiten Patientenpopulation unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation eingesetzt werden können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Liso-Cel

Mit Liso-Cel steht eine CAR-T-Zelltherapie mit kurativem Potential für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung. Trotz der Verfügbarkeit zweier weiterer CAR-T-Zelltherapien mit teilweise überschneidendem AWG besteht für Patienten im vorliegenden AWG, inklusive Patienten mit selteneren histologischen Subtypen, Hochrisikopatienten, älteren Patienten und Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren, nach wie vor ein hoher medizinischer Bedarf nach Therapieoptionen mit einem ausgewogenen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Liso-Cel stellt eine relevante Therapieoption dar, um

diesen therapeutischen Bedarf zu adressieren. Diese Schlussfolgerung wird auch durch die Literatur und Gespräche mit klinischen Experten gestützt, welche Liso-Cel ebenfalls als relevante Therapieoption darstellen (IQVIA 2021a, 2021b, 2022).

Im Vergleich zu den anderen CAR-T-Zellprodukten besteht Liso-Cel aus einer definierten Zusammensetzung an CD8-positiven und CD4-positiven CAR-T-Zellen (Havard 2018). Damit wird die Produktvariabilität reduziert. Gleichzeitig könnten die Dosis und das Verhältnis von CD8- und CD4-positiven CAR-T-Zellkomponenten das Auftreten und den Schweregrad von CRS und NT beeinflussen (Turtle 2016). Die Wirksamkeit von Liso-Cel wurde in der bisher größten für ein Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukt im AWG durchgeführten Studie TRANSCEND-NHL-001 sowie der Studie TRANSCEND WORLD nachgewiesen. Diese Studien inkludierten ein breites Spektrum von Patienten mit aggressiven B-Zell-NHL, darunter Patienten mit verschiedenen histologischen Subtypen (DLBCL NOS, HGBl, tFL, weitere tiNHL neben dem tFL, PMBCL und FL3B) und Hochrisiko-Merkmalen, einschließlich Patienten mit verschiedenen histologischen Subtypen und Patienten mit patienten- oder krankheitsspezifischen Risikofaktoren, die aufgrund ihres Alters, vorliegender Komorbiditäten oder eines aggressiven Krankheitsverlaufes eine besondere Herausforderung bei der Behandlung darstellen können. Im Unterschied zu anderen Zulassungsstudien mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen im vorliegenden AWG, wurden in den Studien mit Liso-Cel auch Patienten mit sekundärem ZNS-Lymphom, Patienten mit einem Rezidiv nach alloSZT und Patienten mit weniger verbreiteten NHL-Subtypen, wie dem FL3B, sowie Patienten mit weiteren tiNHL neben den tFL aufgenommen. Zudem wurde in den Studieneinschlusskriterien kein unterer Grenzwert für die ALC vor Leukapherese festgelegt und ein vergleichsweise höherer Anteil von älteren Patienten (≥ 65 Jahre) behandelt. Die Einschlusskriterien der Studien erlaubten zudem niedrigere Grenzwerte für die Kreatinin-Clearance und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, wodurch Patienten mit vergleichsweise schlechterer Nieren- und Herzfunktion eingeschlossen werden konnten. Auch fragilere Patienten (ECOG PS 2) sowie Patienten, die eine Bridging-Therapie benötigen, wurden in die Studien einbezogen. Somit bilden die Liso-Cel Studien den klinischen Alltag und das breite Spektrum der Patienten im AWG vergleichsweise gut ab.

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 wurde bei den Patienten im vorliegenden AWG (Intention-to-Treat (ITT)-Population) ein medianes Gesamtüberleben von 13,73 Monaten (95 %-Konfidenzintervall (KI) [10,38; 22,57]) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,4 Monaten erreicht. In der Studie TRANSCEND WORLD belief sich das mediane Gesamtüberleben auf 12,06 Monate (95 %-KI [7,29; 23,33]) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,12 Monaten (siehe Modul 4).

Das beobachtete Gesamtüberleben stellt für diese Patienten eine deutliche Verbesserung der Prognose dar, die mit der deutlich erhöhten Wirksamkeit von Liso-Cel im Vergleich zu bisherigen palliativen, konventionellen Therapien zusammenhängt. Dies wurde durch indirekte Vergleiche mit Daten der retrospektiven Real-World-Evidenz Studie NDS-NHL-001 bestätigt. Über alle Analysen hinweg zeigte Liso-Cel einen erheblichen, statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber konventionellen Therapieoptionen. Die beobachtete Reduktion

des Sterberisikos durch Liso-Cel lag im Vergleich zu den konventionellen Therapieoptionen in den Analysen bei 35 % bis 46 % (siehe Modul 4).

Darüber hinaus weisen die in Modul 4 dargestellten sowie weitere veröffentlichte Matching-adjustierte indirekte Vergleiche (matching-adjusted indirect comparison, MAIC) (Maloney 2020; Maloney 2021) darauf hin, dass Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel eine bessere Wirksamkeit (hinsichtlich Gesamtüberleben und Ansprechen) aufweist. Gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zeigen sich für Liso-Cel Vorteile hinsichtlich des Sicherheitsprofils bei einer vergleichbaren Wirksamkeit (Gesamtüberleben und Ansprechen).

Die in Modul 4 präsentierte Hauptanalyse des Vergleichs zum Gesamtüberleben von Liso-Cel (basierend auf den Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Tisagenlecleucel (Studie JULIET) zeigte eine erhebliche, statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 46 % (Hazard Ratio (HR): 0,54 (95 %-KI: [0,38; 0,76]; $p=0,0005$)) mit Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel bei einer gleichzeitigen statistisch signifikanten, annähernden Verdopplung des Ansprechens (Relatives Risiko (Risk Ratio, RR)=1,94 (95 %-KI: [1,51; 2,50]; $p<0,0001$)). Die Hauptanalyse des Vergleichs zur Verträglichkeit von Liso-Cel (mit den Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-1) zeigte nach der Behandlung mit Liso-Cel eine erhebliche, statistisch signifikante Risikoreduktion um 45 % für schwerwiegende (RR von 0,55 (95 %-KI: [0,35; 0,88]; $p=0,0124$)) bzw. 33 % für schwere unerwünschte Ereignisse (RR=0,67 (95 %-KI: [0,55; 0,82]; $p=0,0001$)) sowie eine deutliche, statistisch signifikante Risikoreduktion für die unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)-Kategorien CRS (HR=0,25 (95 %-KI: [0,15; 0,41]; $p<0,0001$)), NT (RR=0,20 (95 %-KI: [0,10; 0,39]; $p<0,0001$)) und NT mit CTCAE Grad ≥ 3 (RR=0,05 (95 %-KI: [0,01;0,38]; $p=0,0035$)) um ca. 75 %, 80 % bzw. 95 %.

Zusammenfassend führte die Anwendung von Liso-Cel bei der Mehrheit der Patienten zu einem schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechen. Sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben zeigen ein stabiles Plateau, was dafür spricht, dass für diese Patienten eine Chance auf Heilung besteht. Diese klinisch bedeutsame Aktivität wurde auch bei spezifischen Populationen mit ungedecktem medizinischem Bedarf festgestellt, einschließlich seltener histologischer Subtypen und Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren bzw. Hochrisikofaktoren wie beispielsweise einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance, einer eingeschränkten Herzfunktion (left ventricular ejection fraction, LVEF), einer sekundären ZNS-Beteiligung, einem ECOG PS über 1 sowie bei Patienten, die eine Bridging-Therapie während der Herstellung der CAR-T-Zellen benötigen, oder Patienten mit einem Rezidiv nach alloSZT. Die bei den Patienten der Studienpopulation auftretenden unerwünschten Ereignisse entsprachen den bei einer CAR-T-Zelltherapie erwartbaren und bekannten Nebenwirkungen, welche in der Regel gut handhabbar sind, da sie überwiegend reversibel und nicht dauerhaft sind.

Gegenüber den verfügbaren konventionellen Therapieoptionen bietet Liso-Cel als CAR-T-Zelltherapie eine hochwirksame Therapieoption mit kurativem Potential, die zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten im AWG führt. Im Vergleich zu anderen CAR-T-Zelltherapien im AWG wurde für Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel bei

vergleichbarer Sicherheit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil gezeigt und im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel traten bei Liso-Cel bei vergleichbarer Wirksamkeit signifikant weniger schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie für CAR-T-Zelltherapien charakteristische UESI wie CRS und NT (jegliche und CTCAE ≥ 3) auf. Liso-Cel ist somit eine Therapieoption mit einem sehr guten Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil. Liso-Cel bietet einen bisher nicht erreichten Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (einschließlich DLBCL NOS, HGBL, tFL und weitere tiNHL), PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie einschließlich Patienten mit patienten- oder krankheitsspezifischen Risikofaktoren, die aufgrund ihres Alters, vorliegender Komorbiditäten oder eines aggressiven Krankheitsverlaufes eine besondere Herausforderung bei der Behandlung darstellen können. Liso-Cel stellt damit im vorliegenden AWG eine Therapieoption von besonders hoher Relevanz dar.

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.

Für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des DLBCL, PMBCL und FL3B werden die aktuellen Veröffentlichungen des Robert Koch-Instituts (RKI) sowie die zugrundeliegende Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen. Bei den Daten des RKI handelt es sich um bevölkerungsbezogene Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland (RKI 2021). Die epidemiologischen Auswertungen werden dabei anhand der amtlichen Diagnosenklassifikation gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) angegeben.

In der Berichterstattung des RKI werden die Entitäten des aggressiven B-Zell-NHL in der Gruppe der „Non-Hodgkin-Lymphome“ (ICD-10 C82-C88) zusammengefasst. Diese enthalten neben den folliculären und nicht folliculären Lymphomen auch reifzellige T/NK-Zell-Lymphome sowie sonstige, nicht näher bezeichnete Typen des NHL, weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome und bösartige immunproliferative Krankheiten (RKI 2021).

Zahlen zu den vom AWG umfassten Subentitäten DLBCL (ICD-10 C83.3), FL3B (ICD-10 C82.4) und PMBCL (ICD-10 C85.2) werden dabei nicht separat ausgewiesen. Aus diesem Grund wurde eine Anfrage an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) gestellt (ZfKD 2021a).

Inzidenz

Auf Anfrage stellte das ZfKD Daten zu den Fallzahlen der Neuerkrankungen auf Ebene des vierstelligen ICD-10 Codes (Subkategorie) für die Jahre 2012 bis 2017 für die Entitäten DLBCL, PMBCL und FL zur Verfügung (siehe Tabelle 3-3). Es handelt sich um Schätzungen, abgeleitet aus dem Anteil der ausgezählten Fälle der vierstelligen ICD-10-Diagnosen am jeweiligen Dreisteller (Kategorie) aus den Daten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland.

Die Daten zum FL enthalten die Fallzahlen nach Grad (ICD-10 C82.0 bis ICD-10 C82.9). In der Auswertung des ZfKD sind Patienten mit FL Grad 3A und Grad 3B innerhalb der ICD-10 C82.2 erfasst. Diese können nicht separat angegeben werden, da die Diagnosen in den Registern primär nach ICD-O-3 kodiert werden, welche nicht zwischen FL3A und FL3B differenziert. Die automatisierte Überführung der ICD-O-3 Klassifikation in die ICD-10 Klassifikation anhand der vom ZfKD, der Gesellschaft Epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entwickelten Überleitungstabelle lässt eine nachträgliche Differenzierung nicht zu. Daten zur rohen Rate der jeweiligen Inzidenzen liegen nicht vor.

Tabelle 3-3: Inzidenz (Fallzahlen) für DLBCL, PMBCL und FL

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland						
ICD-10 C82 (Follikuläres Lymphom, FL)						
weiblich	1.591	1.622	1.674	1.678	1.754	1.578
männlich	1.390	1.464	1.479	1.621	1.662	1.576
Gesamt	2.980	3.086	3.154	3.300	3.416	3.154
ICD-10 C82.2 (Follikuläres Lymphom Grad 3, nicht näher bezeichnet)						

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland						
weiblich	235	210	277	252	281	257
männlich	203	214	252	267	279	278
Gesamt	438	424	529	520	560	534
ICD-10 C83.3 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, DLBCL)						
weiblich	2.430	2.501	2.485	2.607	2.900	3.014
männlich	2.802	2.876	3.028	3.349	3.471	3.682
Gesamt	5.232	5.377	5.513	5.956	6.371	6.697
ICD-10 C85.2 (Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, PMBCL)						
weiblich	47	60	57	62	61	61
männlich	30	32	56	50	34	58
Gesamt	76	92	113	112	95	119
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom. Quelle: ZfKD 2021a						

DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patienten mit einem Durchschnittsalter von über 60 Jahren auf (Smith 2015). Das mediane Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 71 Jahren, allerdings können auch jüngere Patienten betroffen sein. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen (Barnes 2016).

Im Gegensatz zum DLBCL erkranken eher junge Patienten mit einem medianen Alter von 35 Jahren an PMBCL. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Johnson 2008).

Für FL liegt das mediane Erkrankungsalter bei 66 Jahren. Frauen erkranken etwas häufiger als Männer (Barnes 2016; DGHO 2022b).

Prävalenz

Auf Anfrage stellte das ZfKD Daten zur 5-Jahresprävalenz für die Entitäten DLBCL, PMBCL und FL zur Verfügung (siehe Tabelle 3-4). Es handelt sich um Schätzungen abgeleitet aus dem Anteil der ausgezählten Fälle der vierstelligen ICD-10 Subkategorien an der Diagnosegruppe C82-C88. Berücksichtigt wurden Patienten, die zwischen 2013 und 2017 erkrankt sind und bis Ende 2017 am Leben sind.

Tabelle 3-4: 5-Jahresprävalenz (Fallzahlen) für DLBCL, PMBCL und FL

	0 - 44 Jahre	45 - 54 Jahre	55 - 64 Jahre	65 - 74 Jahre	≥ 75 Jahre	Gesamt
5-Jahresprävalenz, Fallzahlen in Deutschland						
ICD-10 C82 (Follikuläres Lymphom, FL)						
weiblich	375	1.005	1.719	1.969	2.072	7.140
männlich	523	1.067	1.533	1.717	1.671	6.512
Gesamt	898	2.072	3.252	3.686	3.743	13.652
ICD-10 C82.2 (Follikuläres Lymphom Grad 3, nicht näher bezeichnet)						
weiblich	51	144	234	305	326	1.060
männlich	99	145	247	260	310	1.062
Gesamt	150	289	481	565	637	2.122
ICD-10 C83.3 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, DLBCL)						
weiblich	561	748	1.444	2.120	3.537	8.410
männlich	932	1.212	1.804	2.495	3.613	10.055
Gesamt	1.493	1.959	3.247	4.615	7.150	18.465
ICD-10 C85.2 (Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, PMBCL)						
weiblich	145	33	30	12	22	242
männlich	103	24	12	23	16	178
Gesamt	248	57	42	36	38	421
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom. Quelle: ZfKD 2021a						

Die Daten zur ICD-10 C83.3 enthalten alle Patienten mit DLBCL inklusive morphologischer, immunhistochemischer und zytogenetischer Subtypen. In den Daten zum FL Grad 3 (ICD-10 C82.2) sind die Daten zu Patienten mit FL Grad 3A und Grad 3B gemeinsam enthalten und können nicht unterschieden werden.

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.

Ausgehend von den für die vergangenen Jahre dokumentierten Daten zur Inzidenz wird mithilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate die weitere Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen für die nächsten fünf Jahre prognostiziert. Dazu wird die mittlere jährliche Steigerungsrate über die letzten verfügbaren Jahre ermittelt und die Inzidenz bis 2026 fortgeschrieben:

$$\text{mittlere jährliche Steigerungsrate} = \sqrt[5]{\frac{\text{Wert 2017}}{\text{Wert 2012}}} - 1$$

Aktuell liegen Zahlen zur Inzidenz für das DLBCL, PMBCL, FL und FL Grad 3 für die Jahre 2012 bis 2017 vor (siehe Tabelle 3-3). Daten zur rohen Rate der Inzidenz liegen nicht vor. Für diesen Betrachtungszeitraum ergeben sich folgende durchschnittliche jährliche Steigerungsraten:

$$\text{mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz für FL} = \sqrt[5]{\frac{3.154}{2.980}} - 1 = 1,14 \%$$

$$\text{mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz für FL Grad 3} = \sqrt[5]{\frac{534}{438}} - 1 = 4,08 \%$$

$$\text{mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz für DLBCL} = \sqrt[5]{\frac{6.697}{5.232}} - 1 = 5,06 \%$$

$$\text{mittlere jährliche Steigerungsrate der Inzidenz für PMBCL} = \sqrt[5]{\frac{119}{76}} - 1 = 9,18 \%$$

Für alle drei Entitäten wurde über die vergangenen Jahre eine Steigerung der Neuerkrankungen beobachtet. Dies lässt sich vermutlich auf genauere diagnostische Verfahren sowie eine verbesserte Kodierung der einzelnen Entitäten zurückführen. Vor allem die molekulargenetische Unterscheidung des PMBCL sowie des FL3B wurde in den vergangenen Jahren neu bzw. verstärkt etabliert. Eine Kodierung von PMBCL sowie des FL nach Grad der Erkrankung ist im Rahmen der ICD-10 Klassifikation erst seit 2011 möglich, weshalb für diese beiden Entitäten in den darauffolgenden Jahren hohe Steigerungsraten zu beobachten sind. Dies bedeutet demnach nicht zwangsläufig eine Zunahme der Erkrankungen, sondern kann in der differenzierteren Diagnose und Dokumentation dieser Patienten begründet sein.

Für die Prävalenz sind keine Daten zu verschiedenen Jahren verfügbar. Aus diesem Grund lässt sich die Veränderung der Patientenzahlen über die nächsten fünf Jahre nicht abschätzen. Da die Inzidenz in allen drei betrachteten Entitäten steigend ist und sich zudem die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung in den letzten Jahren verbessert haben, was zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens geführt hat, kann davon ausgegangen werden, dass die 5-Jahresprävalenz ebenfalls steigen wird. In welchem Ausmaß lässt sich aufgrund fehlender Daten jedoch nicht beziffern.

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Steigerungsrate werden die Fallzahlen zur Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahr 2026 fortgeschrieben (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Prognostizierte Fallzahlen für DLBCL, PMBCL und FL

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Prognostizierte Inzidenz										
FL	3.154	3.190	3.226	3.263	3.300	3.338	3.376	3.414	3.453	3.493
FL Grad 3	534	556	579	603	627	653	679	707	736	766
DLBCL	6.697	7.035	7.391	7.765	8.158	8.571	9.005	9.460	9.939	10.442
PMBCL	119	130	141	154	169	184	201	219	239	261
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom. Quelle: BMS 2022a										

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

Tabelle 3-6: 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)
Liso-Cel	1.607 – 2.249	1.415 – 1.981
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation von Liso-Cel umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2022b).

Für diese Zielpopulation liegen keine für den deutschen Versorgungskontext relevanten Quellen oder Publikationen vor, welche die Anzahl der Patienten der im AWG enthaltenen Entitäten direkt abbilden. Die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation von Liso-Cel wird daher in mehreren Schritten hergeleitet (Abbildung 3-1). Da sich die Behandlung von Patienten mit PMBCL und FL3B an der Struktur zur Behandlung des DLBCL orientiert, werden die Schritte zur Herleitung der Zielpopulation für alle vom AWG umfassten Patienten zusammen kalkuliert.

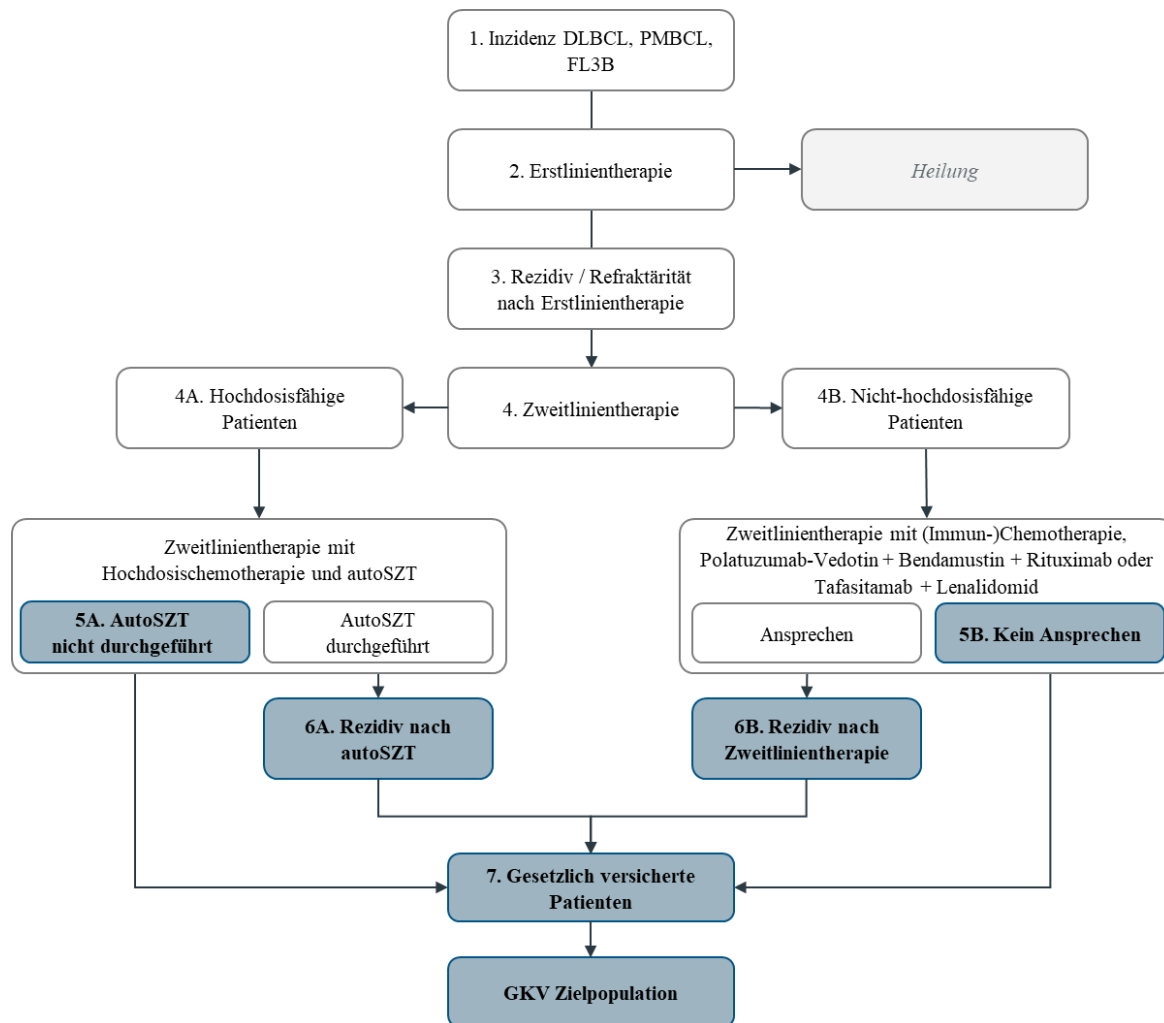


Abbildung 3-1: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Liso-Cel

Abkürzungen: autoSZT: autologe Stammzelltransplantation DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.

Legende: blaue Markierung = Zielpopulation.

Quelle: eigene Darstellung

Im Folgenden wird die Vorgehensweise zur Herleitung der GKV-Zielpopulation von Liso-Cel im Detail erläutert und entsprechende Unsicherheiten diskutiert. Die Berechnung erfolgte mit Microsoft® Excel, wobei die ermittelten Patientenzahlen kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet wurden (BMS 2022a).

Schritt 1 – Patienten mit DLBCL, PMBCL, FL3B

Als Grundlage für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation werden die im Abschnitt 3.2.3. prognostizierten Inzidenzen für das Jahr 2021 herangezogen. Demzufolge sind 8.158 Patienten an DLBCL, 169 Patienten an PMBCL und 165 Patienten an FL Grad 3 neu erkrankt.

Die Anzahl der Patienten mit DLBCL enthält Patienten unterschiedlicher morphologischer, immunhistochemischer und zytogenetischer Subtypen.

Angaben zur Anzahl von Patienten mit FL3B können vom ZfKD nicht gemacht werden. Aus diesem Grund wird der Anteil dieser Patienten anhand einer schwedischen Auswertung von Patienten mit FL geschätzt. Von den 462 Patienten, die zwischen 1994 und 2011 mit einem FL diagnostiziert wurden, lag bei 23 Patienten ein FL3B vor (Wahlin 2012). Entsprechend kann dieser Anteil von 5 % auf die Anzahl von Patienten mit einem FL in Deutschland übertragen werden.

Für die Berechnung der Anzahl von Patienten mit einem FL werden Daten des ZfKD zugrunde gelegt, in denen Patienten mit den Unterdiagnosen der ICD-10 C82.0 (FL Grad 1), C82.1 (FL Grad 2), C82.2 (FL Grad 3 nicht näher bezeichnet), und C82.9 (FL nicht näher bezeichnet) zusammengefasst sind. Für das Jahr 2017 waren gemäß den Angaben des ZfKD 3.154 Patienten mit einem FL inzident. Für das Jahr 2021 werden entsprechend der mithilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate kalkulierten Prognose 3.300 neu diagnostizierte Patienten mit einem FL erwartet (BMS 2022a). Unter der oben getroffenen Annahme, dass bei ca. 5 % dieser Patienten ein FL3B vorliegt, würde im Jahr 2021 bei 165 Patienten ein FL3B diagnostiziert. Diese Schätzung ist mit Unsicherheit behaftet, da es innerhalb Deutschlands und auch zwischen den europäischen Ländern eine gewisse Heterogenität bei der Kodierung der Diagnosen zum FL, insbesondere des jeweiligen Grades, gibt bzw. die Gruppierung „Follikuläres Lymphom“ zum Teil unterschiedliche Subentitäten zusammenfasst.

In Summe werden im Jahr 2021 8.492 Patienten mit einer der im AWG enthaltenen Entitäten neu diagnostiziert. Da Patienten mit PMBCL und FL3B gemäß den Empfehlungen zur Therapie des DLBCL behandelt werden und Studienergebnisse für Patienten mit PMBCL und FL3B mehrheitlich im Rahmen von Studien mit DLBCL bzw. NHL erhoben wurden, werden diese Entitäten im Weiteren nicht unterschieden, sondern zusammengefasst hergeleitet.

Obwohl das AWG von Liso-Cel ausschließlich erwachsene Patienten umfasst, ist bei der Herleitung der Zielpopulation kein separater Schritt zum Ausschluss von Patienten unter 18 Jahren notwendig, da das Erkrankungsalter für Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt im Median bei 70 bis 72 Jahren liegt (RKI 2021). Für DLBCL gibt das RKI ein medianes Erkrankungsalter von 71 Jahren an, für das FL von 66 Jahren (Barnes 2016). Lediglich das PMBCL tritt im Gegensatz dazu eher bei jüngeren Patienten mit einem medianen Alter von 35 Jahren auf (Johnson 2008). Trotz dieser Unterschiede beläuft sich der Anteil der unter 45-jährigen Erkrankten, basierend auf den vom ZfKD zur Verfügung gestellten Daten zur 5-Jahresprävalenz über die betrachteten Entitäten DLBCL, PMBCL und FL3B hinweg, auf insgesamt lediglich 9,0 % (siehe Tabelle 3-4).

Das Statistische Bundesamt erfasst anhand der vierstelligen Positionen der ICD-10 die Fallzahl der im Berichtsjahr aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patientinnen und Patienten nach Altersgruppen und Geschlecht. Die Aufteilung nach Altersgruppen erlaubt eine Betrachtung der Patienten bis 18 Jahre oder einschließlich 19 Jahre. Im Berichtsjahr 2017 war keiner der Krankenhauspatienten mit einer ICD-10 82.4 (FL Grad 3B) und 0,0 % der Patienten

mit einer ICD-10 C83.3 (DLBCL) unter 20 Jahre alt. Von den Patienten mit PMBCL (ICD-10 C85.2) waren 6,4 % jünger als 20 Jahre. Über alle drei Entitäten hinweg ergibt sich damit ein Anteil von 0,9 % der Patienten in der Altersgruppe 0 bis einschließlich 19 Jahre (Destatis 2018).

In der Datenbank des ZfKD werden die Fallzahlen der Neuerkrankungen lediglich nach ICD-10-Dreisteller zur Verfügung gestellt. Die Auswertung nach Altersgruppe bewegt sich für Patienten bis einschließlich 19 Jahren in einer Spanne zwischen 0,2 % (ICD C82) bis 1,7 % (ICD-10 C83). Für Patienten mit einer ICD-10 C85 liegt der Anteil mit 0,9 % dazwischen (ZfKD 2021b).

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass das B-Zell-NHL, insbesondere das DLBCL und das FL vor dem 45. Lebensjahr sehr selten auftritt und der Anteil der Patienten im AWG, die unter 18 Jahre alt sind mit insgesamt ca. 1 % vernachlässigbar gering ist. Daher werden alle inzidenten Patienten für die weitere Betrachtung berücksichtigt.

Schritt 2 – Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten

Entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien wird davon ausgegangen, dass für alle Patienten im AWG eine Erstlinientherapie indiziert ist. Eine Erstlinientherapie besteht prinzipiell aus sechs bis acht Zyklen des CHOP-Protokolls, bestehend aus Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin), Predniso(lo)n und acht Gaben Rituximab, dem sogenannten R-CHOP-Protokoll bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen (DGHO 2022a). Abgesehen von individuellen Entscheidungen gegen die Durchführung einer Therapie sowie spezifischen Kontraindikationen, die in der Betrachtung zu vernachlässigen sind, lassen sich keine Patienten identifizieren, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen. Dementsprechend werden alle in Schritt 1 für das Jahr 2021 ermittelten 8.492 Patienten (100 %) mit einer gesicherten Diagnose für die weitere Betrachtung herangezogen werden.

Schritt 3 – Patienten mit Rezidiv/Refraktärität nach Erstlinientherapie

Für die Erstlinientherapie werden in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit heterogene Heilungs- bzw. Rezidivraten berichtet. Die Hinzunahme von Rituximab hat das Ansprechen auf die Erstlinientherapie im Allgemeinen signifikant erhöht (Coiffier 2010; Delarue 2013; Pfreundschuh 2008; Sehn 2005). Ungeachtet Alters- und Risikogruppenbedingter Unterschiede gilt eine Heilungsrate von 60 % bis 70 % nach einem Rituximab-haltigen Regime als akzeptiert (Coiffier 2016; DGHO 2022a; Friedberg 2011; Gisselbrecht 2018; Li 2018, 2018; Sehn 2005; Tilly 2015). Demnach erleiden im Durchschnitt 30 % bis 40 % der Patienten im Rahmen der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv oder einen Progress nach einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie (Delarue 2013; Pfreundschuh 2008).

Angewendet auf die Anzahl der inzidenten Patienten in der Zielpopulation, gelten 5.095 bis 5.944 der Patienten nach Erstlinientherapie als geheilt und sind von der weiteren Betrachtung auszuschließen. Allerdings erleiden 2.548 bis 3.397 der Patienten ein Rezidiv oder haben eine progrediente Erkrankung und werden für die weitere Kalkulation berücksichtigt (BMS 2022a).

Schritt 4 – Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten

In Analogie zu Schritt 2 wird auch in Schritt 4 davon ausgegangen, dass alle Patienten mit einem Rezidiv oder Progress nach Erstlinientherapie eine Indikation für eine Zweitlinientherapie haben und vollständig zu berücksichtigen sind. Allerdings ist davon auszugehen, dass mit jeder Therapielinie der Anteil der Patienten größer wird, die infolge der Krankheitsprogression versterben oder keine weitere Therapie wünschen. Dieses Vorgehen ist daher mit einer Unsicherheit behaftet, die eine zunehmende Überschätzung der Zielpopulation zur Folge hat.

Gemäß der deutschen Leitlinie wird in der Zweitlinientherapie grundsätzlich nach der Eignung für eine Hochdosistherapie unterschieden. Hochdosisfähige Patienten sind Kandidaten für eine Hochdosisschemotherapie mit anschließender autoSZT. Für Patienten mit primär Chemotherapie-refraktärer Erkrankung oder kurzem Intervall zwischen Diagnose und Rezidiv wird nach Zulassung und Kostenübernahme in den aktuellen Leitlinien bereits die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder mit Liso-Cel als neuer Therapiestandard angesehen (DGHO 2022a). Da zum aktuellen Zeitpunkt keine Zulassung für die Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien in der Zweitlinientherapie vorliegt, wird für die weitere Herleitung die Durchführung einer autoSZT, die den aktuellen Therapiestandard für diese Patienten darstellt, zugrunde gelegt.

Da es keine standardisierten Faktoren für die Eignung zur autoSZT gibt, kann der Anteil der Patienten, der für eine Transplantation infrage kommt, nicht systematisch quantifiziert werden. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass circa die Hälfte der Patienten für eine Hochdosistherapie geeignet ist (Friedberg 2011; Gisselbrecht 2018).

Entsprechend sind 1.274 bis 1.699 der Patienten mit einem Rezidiv in der Erstlinientherapie hochdosisfähig und damit Kandidaten für eine autoSZT (Schritt 4A). Ebenso viele Patienten sind nicht-hochdosisfähig (Schritt 4B). Für diese nicht-hochdosisfähigen Patienten steht die Behandlung mit einer systemischen Therapie zur Verfügung. Da diese Patientengruppen über unterschiedliche Therapiewege Teil der Zielpopulation von Liso-Cel werden können, erfolgt die Betrachtung ab der Zweitlinie im Folgenden getrennt: Ableitung A für hochdosisfähige Patienten, und Ableitung B für nicht-hochdosisfähige Patienten (siehe Abbildung 3-1).

Schritt 4A – Hochdosisfähige Patienten

Hochdosisfähige Patienten sind, entsprechend der Leitlinienempfehlungen, Kandidaten für eine autoSZT. Es wird davon ausgegangen, dass bei allen 1.274 bis 1.699 hochdosisfähigen Patienten die Einleitung einer Induktionstherapie mit anschließender Hochdosisschemotherapie indiziert ist und in diesem Schritt keine Patienten auszuschließen sind (BMS 2022a).

Schritt 5A – Hochdosisfähige Patienten, bei denen keine autoSZT durchgeführt wurde

Nicht bei allen Patienten, die hochdosisfähig sind, kann letztendlich auch eine autoSZT durchgeführt werden. Gründe dafür können neben einem fehlenden Ansprechen auf die Induktionstherapie bzw. Therapieabbrüchen aufgrund von Toxizität, eine unzureichende Stammzellmobilisierung, eine Krankheitsprogression oder eine Verschlechterung des

Allgemeinzustandes sein. In vier randomisierten Studien wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem aggressiven B-Zell-NHL, die in der Zweitlinientherapie für eine SZT infrage kommen, analysiert (Crump 2014; Glass 2017; van den Neste 2017; van Imhoff 2017). Der über diese Studien gemittelte Anteil der Patienten, bei denen die SZT durchgeführt wurde, betrug 42,2 %; bei 57,8 % der Patienten konnte die SZT nicht durchgeführt werden (BMS 2022a).

Hochdosisfähige Patienten, die letztendlich nach der Induktionstherapie keine autoSZT erhalten, sind Teil der Zielpopulation von Liso-Cel. Bezogen auf die Zahl der Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung von 1.274 bis 1.699 hochdosisfähigen Patienten kann bei 737 bis 982 Patienten (57,8 %) keine autoSZT durchgeführt werden (BMS 2022a). In der randomisierten prospektiven CORAL-Studie wurden Patienten, die für eine autoSZT infrage kommen, mit zwei verschiedenen Induktionsprotokollen behandelt. Insgesamt haben 203 Patienten nach Induktionstherapie keine autoSZT erhalten. Davon hatten 26 Patienten (12,8 %) ein vollständiges und 30 Patienten (14,7 %) ein partielles Ansprechen. Gründe, dass die autoSZT dennoch nicht durchgeführt wurde, waren Toxizität, unzureichende Mobilisierung von Stammzellen und Bestrahlung aufgrund einer Resttumormasse (van den Neste 2016). Patienten, die trotz Ansprechens auf die Induktionstherapie keine SZT erhalten haben, werden vermutlich rasch rezidivieren. Deshalb werden diese Patienten für die Berechnung der Zielpopulation von Liso-Cel berücksichtigt, was ggf. zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt.

Schritt 6A – Patienten mit Rezidiv nach autoSZT

Von den 42,2 % der hochdosisfähigen Patienten (538 bis 717 Patienten), bei denen die autoSZT durchgeführt werden konnte, erleiden einige Patienten ein Rezidiv. In der bereits beschriebenen CORAL-Studie erhielten 255 Patienten eine autoSZT. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 44 Monaten erlitten 75 Patienten (29,4 %) ein Rezidiv (van den Neste 2017).

Bezogen auf die Anzahl der Patienten, die eine autoSZT erhalten haben, erleiden 158 bis 211 Patienten anschließend ein Rezidiv und sind Teil der Zielpopulation von Liso-Cel.

Schritt 4B – Nicht-hochdosisfähige Patienten

Wie in Schritt 4 erläutert, sind 50 % der Patienten mit einem Rezidiv nach Erstlinientherapie nicht für eine Hochdosistherapie geeignet. Auch hier wird davon ausgegangen, dass für all diese Patienten generell eine Indikation zur systemischen Zweitlinientherapie besteht, sodass alle 1.274 bis 1.699 nicht-hochdosisfähigen Patienten für die weitere Betrachtung berücksichtigt werden und in diesem Schritt keine Patienten auszuschließen sind (BMS 2022a).

Schritt 5B – Patienten ohne Ansprechen auf die systemische Zweitlinientherapie

Für nicht-hochdosisfähige Patienten kommen verschiedene systemische Therapien infrage, deren Auswahl vom Alter, dem Allgemeinzustand und vor allem der Dauer des vorherigen Ansprechens abhängig ist. Das Behandlungsziel ist häufig palliativ. Neben dem R-GemOx-Regime (Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin) können auch intensivere Chemotherapie-Regime wie das R-DHAP- oder R-(Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid) ICE-Protokoll

eingesetzt werden. Weiterhin ist für diese Patienten die Kombination von Rituximab und Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (Pola-BR) sowie der Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid zugelassen (DGHO 2022a). So heterogen die möglichen Therapieregime für die Zweit- und Folgelinientherapien sind, so unterschiedlich sind die Patienten, die diese erhalten im Hinblick auf ihr Alter, ihre Komorbiditäten und ihre Krankheits- und Therapiegeschichte. Entsprechend können die Anteile der Patienten mit einem Ansprechen bzw. Rezidiv auf die Zweitlinientherapie nicht systematisch quantifiziert werden.

In der SCHOLAR-1 Studie wurden Daten von 861 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL oder tFL aus vier verschiedenen Studien bzw. Analysen auf patientenindividueller Ebene zusammengefasst und ausgewertet (Crump 2016). Bei 636 der Patienten lag eine refraktäre Erkrankung, definiert als stabile oder progrediente Erkrankung nach Chemotherapie bzw. Rezidiv nach SZT innerhalb von 12 Monaten, vor. In der gepoolten Analyse waren 50 % der 636 Patienten, also 318 Patienten refraktär auf eine Zweit- oder Folgelinienbehandlung, wobei die Daten der zugrundeliegenden Datenbanken mit einer Spanne von 21 % bis 90 % der Patienten, die refraktär auf eine Zweit- oder Folgelinie sind, die Heterogenität der Patienten und Behandlungsschemata verdeutlichen. In Summe waren über die vier Datenquellen hinweg 318 von 861 Patienten (36,9 %) refraktär auf die Zweit- oder Folgelinienbehandlung.

Auch die Ansprechraten auf die neueren, in der Zweitlinientherapie zugelassenen Behandlungen mit Pola-BR bzw. Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid liegen in diesem Bereich. In der offenen, einarmigen Phase II Studie L-MIND mit Tafasitamab und Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie konnte bei 60 % der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kamen, ein objektives Ansprechen erreicht werden (Salles 2020). In der offenen randomisierten Phase II Studie mit Pola-BR wurden bei 45 % der nicht-hochdosisfähigen Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL ein objektives Ansprechen erreicht (Sehn 2020). Im Umkehrschluss haben in diesen beiden Studien 40 % bis 55 % der Patienten nicht auf die Behandlung angesprochen, was sich im Bereich der in der SCHOLAR-1 Studie berichteten Werte bewegt. Patienten, die infolge einer systemischen Zweitlinientherapie kein Ansprechen erreichen, sind Teil der Zielpopulation von Liso-Cel. Angewendet auf die 1.274 bis 1.699 nicht-hochdosisfähigen Patienten ergeben sich 471 bis 628 Patienten, die kein Ansprechen auf die systemische Zweitlinientherapie zeigen und damit Teil der Liso-Cel Zielpopulation sind (BMS 2022a).

Schritt 6B – Patienten mit Rezidiv nach systemischer Zweitlinientherapie

Basierend auf der umfassenden Auswertung von Crump et al. wurde im Schritt 5B ermittelt, dass 36,9 % der Patienten refraktär auf die Zweit- oder Folgelinienbehandlung sind. Im Umkehrschluss wird davon ausgegangen, dass die verbleibenden 63,1 % der Patienten (803 bis 1.071 Patienten) ein Ansprechen zeigen. Die Ansprechraten auf die Zweitlinienbehandlung mit Pola-BR bzw. Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid bewegen sich ebenfalls in dieser Größenordnung (Salles 2020; Sehn 2020). Allerdings liegen keine Daten dazu vor, wie viele

der nicht-hochdosisfähigen Patienten nach initialem Ansprechen auf die systemische Zweitlinientherapie rezidivieren. Zudem kann nicht bemessen werden, wie viele Patienten nach der Zweitlinientherapie versterben, keine weitere Therapie in Anspruch nehmen oder in die palliative Versorgung wechseln. Hilfsweise wird daher die für die Erstlinientherapie berichtete Rezidivrate (Schritt 3) von 30 % bis 40 % angenommen.

Angewendet auf die 1.274 bis 1.699 nicht-hochdosisfähigen Patienten mit einem Ansprechen auf die systemische Zweitlinientherapie erleiden 241 bis 428 Patienten ein Rezidiv und sind somit Teil der Zielpopulation von Liso-Cel (BMS 2022a).

Schritt 7 – Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Für die Zielpopulation zu berücksichtigen sind Patienten, die in der GKV versichert sind. Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurde die Angabe des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) sowie die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Deutschen Statistischen Bundesamt (Destatis) im selben Jahr herangezogen. Für das aktuell publizierte Jahr 2021 ergibt sich bei 73.294.342 gesetzlich Versicherten und einem Bevölkerungsstand von 83.155.031 Personen (Stichtag 30.09.2021) ein Anteil von 88,1 % Personen in der GKV (BMG 2022; Destatis 2022).

Aus den Schritten 5A und 6A sowie 5B und 6B ergeben sich in Summe 1.607 bis 2.249 erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben und Teil der Zielpopulation von Liso-Cel sind. Von diesen sind 88,1 % (1.415 bis 1.981 Patienten) in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert und bilden die GKV-Zielpopulation von Liso-Cel (BMS 2022a).

Patienten in der Zielpopulation von Liso-Cel

Aufgrund der komplexen Therapiestruktur, die an spezifische Patientencharakteristika gekoppelt ist, ergeben sich mehrere Teilpopulationen, die für eine Behandlung mit Liso-Cel nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien infrage kommen (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation von Liso-Cel

Schritt	Teilpopulation	Anteil	Anzahl der Patienten
Schritt 1	Inzidenz 2021: Patienten mit DLBCL, PMBCL, FL3B		8.492
Schritt 2	Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten	100,0 %	8.492
Schritt 3	Patienten mit Rezidiv/Refraktärität nach Erstlinientherapie	30,0 % – 40,0 %	2.548 – 3.397
Schritt 4	Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten	100,0 %	2.548 – 3.397
Schritt 4A	Patienten, die hochdosisfähig sind	50,0 %	1.274 – 1.699
Schritt 5A	Patienten, bei denen keine autoSZT durchgeführt wurde	57,8 %	737 – 982
	Patienten, bei denen eine autoSZT durchgeführt wurde	42,2 %	538 – 717
Schritt 6A	Patienten mit Rezidiv nach autoSZT	29,4 %	158 – 211
Schritt 4B	Patienten, die nicht-hochdosisfähig sind	50,0 %	1.274 – 1.699
Schritt 5B	Patienten ohne Ansprechen auf die systemische Zweitlinientherapie	36,9 %	471 – 628
	Patienten mit Ansprechen auf die systemische Zweitlinientherapie	63,1 %	803 – 1.071
Schritt 6B	Patienten mit Rezidiv nach systemischer Zweitlinientherapie	30,0 % – 40,0 %	241 – 428
	Summe Zielpopulation Liso-Cel		1.607 – 2.249
Schritt 7	Patienten in der GKV	88,1 %	1.415 – 1.981
Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation			1.415 – 1.981
Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom.			
Quelle: BMS 2022a			

Insgesamt wurde die Zahl der Patienten mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien auf 1.415 bis 1.981 Patienten in der GKV quantifiziert. Diese Zahl ist aufgrund gegenläufiger Effekte einzelner Schritte mit Unsicherheiten behaftet. Bereits die Quantifizierung der Patienten, die im Jahr 2021 neu mit DLBCL, PMBCL und FL3B diagnostiziert wurden, ist unsicher, da in der Kodierung der Diagnosen nicht immer zwischen den einzelnen Entitäten unterschieden wird bzw. je nach Kodierungssystem nicht unterschieden werden kann. Die für die Herleitung der inzidenten Patienten angewandte Methodik ist daher eine Näherung, bei der nicht ausgeschlossen werden kann, dass zum Teil auch nicht vom AWG umfasste Subentitäten, wie beispielsweise das FL3A, enthalten sind. Somit ist die Zahl der inzidenten Patienten tendenziell überschätzt. Zudem führen die differenziertere Diagnose und Kodierungen der Entitäten in den letzten Jahren zu einer unverhältnismäßig hohen Steigerung der Inzidenz, die sich in diesem Umfang nicht in einer tatsächlichen Zunahme der Patientenzahl begründet.

Anhand der daraus berechneten mittleren jährlichen Steigerungsrate wurde die erwartete Inzidenz bis zum Jahr 2021 linear fortgeschrieben. Allerdings wäre eher zu erwarten, dass sich nach Implementierung der Diagnosecodes ein Plateau in der Inzidenzrate bildet. Daher führt auch diese Annahme zu einer Überschätzung der neu diagnostizierten Patienten.

Im weiteren Verlauf der Herleitung wird wiederholt die Annahme getroffen, dass alle Patienten mit einem klinischen Rezidiv oder Progress eine Indikation zur Therapie haben. Daher wurden diese Patienten jeweils in Gänze berücksichtigt. Tatsächlich wird der Anteil der Patienten, die trotz Indikation keine weitere Therapie in Anspruch nehmen, mit jedem Rezidiv steigen. Zudem bleibt der Anteil der Patienten, die im Verlauf einer Therapie oder nach einem Rezidiv versterben, unberücksichtigt. Daraus ergibt sich eine systematische Überschätzung der Population.

Im Gegensatz dazu kann der Anteil der nicht-hochdosisfähigen Patienten mit einem Rezidiv oder einer Progression nach systemischer Zweitlinientherapie nicht näher quantifiziert werden. Die Übertragung der Rate von 30 % bis 40 % aus der Erstlinientherapie stellt höchstwahrscheinlich eine Unterschätzung dar, da die Rate der Rezidive mit jeder Therapielinien steigt. Gleichmaßen kann der Anteil der Patienten mit einem Rezidiv oder Progression nach späteren Therapielinien, die gemäß Fachinformation ebenfalls zur Zielpopulation gehören, nicht quantifiziert werden und bleibt in der Berechnung der Zielpopulation unberücksichtigt. Dieses Vorgehen führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Aufgrund der Seltenheit der betrachteten Entitäten beruhen alle Angaben und Annahmen auf einer geringen Anzahl von Studien mit wenigen Patienten. In vielen Fällen werden mangels verfügbarer Evidenz Annahmen getroffen bzw. Anteile aus anderen Patientenpopulationen übertragen. In der Gesamtschau sind die ermittelten Patientenzahlen mit erheblichen Unsicherheiten behaftet, wobei gegenläufige Effekte zu einer Unter- und Überschätzung der Zielpopulation führen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Liso-Cel	Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Nicht quantifizierbar.	1.415 – 1.981
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikulären Lymphoms Grad 3B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinalen großzelliges B-Zell-Lymphom.			

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

Die in Tabelle 3-8 angegebene 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 im AWG von Liso-Cel.

Es ergeben sich im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens keine Unterschiede für bestimmte Subgruppen innerhalb des AWG (siehe Modul 4).

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.

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung der Erkrankung sowie die Ableitung des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Basis aktueller nationaler und internationaler Leitlinien im AWG sowie medizinischer Fachpublikationen. Der Identifikation der Quellen lag eine orientierende Recherche in den nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken sowie den Internetseiten fachspezifischer Gesellschaften bzw. Arbeitsgemeinschaften zugrunde. Die Informationen wurden bis zum 01.08.2022 kontinuierlich durch orientierende Literaturrecherchen ergänzt.

Abschnitt 3.2.3

Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz des DLBCL, PMBCL und FL3B in Deutschland wurden die gemeinsame Publikation der GEKID und des ZfKD „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ in der 13. Auflage des RKI Deutschland (RKI 2021) herangezogen sowie entsprechende Datenbankabfragen zu spezifischen epidemiologischen Kennzahlen auf der Homepage des ZfKD (www.krebsdaten.de) durchgeführt. Für Fallzahlen zu einzelnen Entitäten wurde zudem eine Anfrage an das ZfKD gestellt.

Bei den Daten des RKI-Berichts handelt es sich um bevölkerungsbezogene Daten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Derzeit ist noch keine flächendeckende und vollzählige Datenerfassung über die epidemiologischen Krebsregister erreicht, weshalb die vom RKI berichtete Zahl der jährlich in Deutschland neu aufgetretenen Krebserkrankungen mit einer gewissen Unsicherheit verbunden ist. Die Daten gelten mit einer geschätzten Vollständigkeit von mindestens 90 % dennoch als allgemein akzeptierte Datenquelle.

Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde, ausgehend von der von ZfKD angegebenen Inzidenz, eine schrittweise Eingrenzung der Patienten in Hinblick auf die Zielpopulation definierenden Charakteristika vorgenommen.

Da spezifisch für die Zielpopulation „Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie“ keine epidemiologischen Maßzahlen zur Verfügung stehen, wurde die Patientenzahl in der Zielpopulation in mehreren Schritten anhand verschiedener publizierter Studien mit

Patienten im AWG hergeleitet. Die detaillierten Berechnungen inklusive aller zugrundeliegenden Quellen sind in einer Excel-Tabelle dokumentiert (BMS 2022a).

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. Abramson J. S. 2020a. *Anti-CD19 CAR T-Cell Therapy for B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma*. *Transfusion medicine reviews* 34 (1), S. 29–33.
2. Abramson J. S., Ghosh N. und Smith S. M. 2020b. *ADCs, BiTEs, CARs, and Small Molecules: A New Era of Targeted Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 40, S. 302–313.
3. Alizadeh A. A., Eisen M. B., Davis R. E. et al. 2000. *Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling*. *Nature* 403 (6769), S. 503–511.
4. Al-Tourah A. J., Gill K. K., Chhanabhai M. et al. 2008. *Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (32), S. 5165–5169.
5. Armitage J. O. und Weisenburger D. D. 1998. *New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project*. *Journal of Clinical Oncology* 16 (8), S. 2780–2795.
6. Barnes B., Kraywinkel K., Nowossadeck E. et al. 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html, abgerufen am: 06.07.2022.
7. Barrans S., Crouch S., Smith A. et al. 2010. *Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (20), S. 3360–3365.
8. Basso K. und Dalla-Favera R. 2015. *Germinal centres and B cell lymphomagenesis*. *Nature reviews. Immunology* 15 (3), S. 172–184.
9. Basso K., Saito M., Sumazin P. et al. 2010. *Integrated biochemical and computational approach identifies BCL6 direct target genes controlling multiple pathways in normal germinal center B cells*. *Blood* 115 (5), S. 975–984.

10. Beham-Schmid C. 2017. *Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification*. Memo 10 (4), S. 248–254.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022a. *Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation von Liso-Cel*. Vertraulich.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022b. *Fachinformation Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)*: Stand: 04.2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
13. Brudno J. N. und Kochenderfer J. N. 2018. *Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma*. Nature reviews. Clinical oncology 15 (1), S. 31–46.
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand*. Jahresdurchschnitt 2021. Stand: 31. März 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/jahresdurchschnitt_2021_bf.pdf, abgerufen am: 12.07.2022.
15. Campo E., Swerdlow S. H., Harris N. L. et al. 2011. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. Blood 117 (19), S. 5019–5032.
16. Carbone P. P., Kaplan H. S., Musshoff K. et al. 1971. *Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification*. Cancer research 31 (11), S. 1860–1861.
17. Casulo C. 2020. *Treatment of Histologic Transformation*. Hematology/Oncology Clinics of North America 34 (4), S. 785–794.
18. Chapuy B., Stewart C., Dunford A. J. et al. 2018. *Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes*. Nature medicine 24 (5), S. 679–690.
19. Coiffier B. und Sarkozy C. 2016. *Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do?* Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2016 (1), S. 366–378.
20. Coiffier B., Thieblemont C., van den Neste E. et al. 2010. *Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte*. Blood 116 (12), S. 2040–2045.
21. Colomo L., López-Guillermo A., Perales M. et al. 2003. *Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma*. Blood 101 (1), S. 78–84.
22. Crump M., Kuruvilla J., Couban S. et al. 2014. *Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory*

- aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 32 (31), S. 3490–3496.
23. Crump M., Neelapu S. S., Farooq U. et al. 2016. *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study.* Blood 130 (16), S. 1800–1808.
 24. Cunningham D., Hawkes E. A., Jack A. et al. 2013. *Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles.* The Lancet 381 (9880), S. 1817–1826.
 25. Dabrowska-Iwanicka A. und Walewski J. A. 2014. *Primary mediastinal large B-cell lymphoma.* Current hematologic malignancy reports 9 (3), S. 273–283.
 26. Delarue R., Tilly H., Mounier N. et al. 2013. *Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial.* The Lancet Oncology 14 (6), S. 525–533.
 27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022a. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: Juli 2022.* ICD10: C83.3. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>, abgerufen am: 01.08.2022.
 28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022b. *Follikuläres Lymphom: Leitlinie Stand: März 2022.* ICD-10: C82.-. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@pdf-latest?filename=follikulaeres-lymphom.pdf>, abgerufen am: 06.07.2022.
 29. Dreger P., Dietrich S., Schubert M.-L. et al. 2020a. *CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison.* Blood advances 4 (24), S. 6157–6168.
 30. Dreger P., Fenske T. S., Montoto S. et al. 2020b. *Cellular Immunotherapy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Era: Still a Role for Allogeneic Transplantation?* Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation 26 (4), S. e77-e85.
 31. Freedman A. 2014. *Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management.* American journal of hematology 89 (4), S. 429–436.
 32. Friedberg J. W. 2011. *Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.* ASH Education Program Book 2011 (1), S. 498–505.
 33. Friedberg J. W. und Fisher R. I. 2008. *Diffuse large B-cell lymphoma.* Hematology/Oncology Clinics of North America 22 (5), S. 941-52, ix.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-004* Korrespondenz. Data on file.
35. Gisselbrecht C. und van den Neste E. 2018. *How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma*. British journal of haematology 182 (5), S. 633–643.
36. Glass B., Dohm A. J., Truemper L. H. et al. 2017. *Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28 (12), S. 3058–3064.
37. Havard R. und Stephens D. M. 2018. *Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies: Harnessing the Power of the Immune System to Fight Diffuse Large B Cell Lymphoma*. Current hematologic malignancy reports 13 (6), S. 534–542.
38. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (INHLFPF), Shipp M. A. und Harrington D. P. 1993. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. New England Journal of Medicine 329 (14), S. 987–994.
39. IQVIA COMMERCIAL GMBH & CO. OHG (IQVIA) 2021a. *KOL Interviews - CAR T cell therapy in relapsed/refractory aggressive B cell Non-Hodgkin lymphoma. Final Report*. Vertraulich.
40. IQVIA COMMERCIAL GMBH & CO. OHG (IQVIA) 2021b. *Systematic Literature Review - CAR T cell treatment in relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphomas. Final Report*. Vertraulich.
41. IQVIA COMMERCIAL GMBH & CO. OHG (IQVIA) 2022. *Systematic Literature Review - CAR T cell treatment in relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphomas. Final Report. Amendment*. Vertraulich.
42. Johnson N. A., Savage K. J., Ludkovski O. et al. 2009. *Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival*. Blood 114 (11), S. 2273–2279.
43. Johnson N. A., Slack G. W., Savage K. J. et al. 2012. *Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 30 (28), S. 3452–3459.
44. Johnson P. C. und Abramson J. S. 2020. *Patient selection for chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas*. Leukemia & lymphoma 61 (11), S. 2561–2567.
45. Johnson P. W. M. und Davies A. J. 2008. *Primary mediastinal B-cell lymphoma*. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2008 (1), S. 349–358.

46. Kuba A. und Raida L. 2018. *Graft versus Host Disease: From Basic Pathogenic Principles to DNA Damage Response and Cellular Senescence*. Mediators of inflammation 2018 (-), S. 9451950.
47. Lazzarino M., Orlandi E., Paulli M. et al. 1993. *Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 11 (12), S. 2306–2313.
48. Lees C., Keane C., Gandhi M. K. et al. 2019. *Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions*. British journal of haematology 185 (1), S. 25–41.
49. Li S., Young K. H. und Medeiros L. J. 2018. *Diffuse large B-cell lymphoma*. Pathology 50 (1), S. 74–87.
50. Link B. K., Maurer M. J., Nowakowski G. S. et al. 2013. *Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 31 (26), S. 3272–3278.
51. Lister T. A., Crowther D., Sutcliffe S. B. et al. 1989. *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 7 (11), S. 1630–1636.
52. Locke F. L., Ghobadi A., Jacobson C. A. et al. 2019. *Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial*. The Lancet Oncology 20 (1), S. 31–42.
53. Maloney D. G., Kuruvilla J., Fox C. P. et al. 2020. *Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Vs Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) and Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL)*. Blood. Conference: 62nd ASH Annual Meeting. 136 (Suppl. 1), S. 18–19.
54. Maloney D. G., Kuruvilla J., Liu F. F. et al. 2021. *Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B cell lymphoma*. Journal of Hematology and Oncology 14 (1), S. -.
55. Martelli M., Ferreri A. J. M., Agostinelli C. et al. 2013. *Diffuse large B-cell lymphoma*. Critical reviews in oncology/hematology 87 (2), S. 146–171.
56. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022. *B-Cell Lymphomas: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 4.2022*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
57. Padala S. A. und Kallam A. 2021. *Cancer, Diffuse Large B Cell Lymphoma*. Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557796/>, abgerufen am: 12.07.2021.

58. Parekh S., Polo J. M., Shaknovich R. et al. 2007. *BCL6 programs lymphoma cells for survival and differentiation through distinct biochemical mechanisms*. Blood 110 (6), S. 2067–2074.
59. Pasqualucci L. und Dalla-Favera R. 2018. *Genetics of diffuse large B-cell lymphoma*. Blood 131 (21), S. 2307–2319.
60. Pfreundschuh M., Schubert J., Ziepert M. et al. 2008. *Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)*. The Lancet Oncology 9 (2), S. 105–116.
61. Phuoc V., Sandoval-Sus J. und Chavez J. C. 2019. *Drug therapy for double-hit lymphoma*. Drugs in context 8, S. 1–13.
62. Rieger M., Osterborg A., Pettengell R. et al. 2011. *Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 22 (3), S. 664–670.
63. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 13. Ausgabe. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf, abgerufen am: 12.07.2022.
64. Rosenwald A., Bens S., Advani R. et al. 2019. *Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 37 (35), S. 3359–3368.
65. Salles G., Duell J., González Barca E. et al. 2020. *Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study*. The Lancet Oncology 21 (7), S. 978–988.
66. Sapkota S. und Shaikh H. 2020. *Non-Hodgkin Lymphoma*. Verfügbar unter:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>, abgerufen am: 12.07.2022.
67. Schmitz N., Nickelsen M., Ziepert M. et al. 2012. *Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1)*. The Lancet Oncology 13 (12), S. 1250–1259.
68. Schuster S. J., Tam C. S., Borchmann P. 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*. The Lancet Oncology 22 (10), S. 1403–1415.
69. Sehn L. H., Donaldson J., Chhanabhai M. et al. 2005. *Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia*. Journal of Clinical Oncology 23 (22), S. 5027–5033.

70. Sehn L. H., Herrera A. F., Flowers C. R. et al. 2020. *Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 38 (2), S. 155–165.
71. Smith A., Crouch S., Lax S. et al. 2015. *Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network*. British journal of cancer 112 (9), S. 1575–1584.
72. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2017*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.xlsx;jsessionid=AE1196676578AA31220056129F794AA7.live712?__blob=publicationFile, abgerufen am: 12.07.2021.
73. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen)*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, abgerufen am: 12.07.2022.
74. Swerdlow S. H., Campo E., Pileri S. A. et al. 2016. *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood 127 (20), S. 2375–2390.
75. Tilly H., Gomes da Silva M., Vitolo U. et al. 2015. *Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 26 (Suppl 5), S. v116-125.
76. Turtle C. J., Hanafi L.-A., Berger C. et al. 2016. *Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells*. Science translational medicine 8 (355), S. 355ra116.
77. Vaidyanathan G. und Czuczman M. S. 2014. *Follicular lymphoma grade 3: review and updates*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 14 (6), S. 431–435.
78. van den Neste E., Schmitz N., Mounier N. et al. 2016. *Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study*. Bone Marrow Transplantation 51 (1), S. 51–57.
79. van den Neste E., Schmitz N., Mounier N. et al. 2017. *Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study*. Bone Marrow Transplantation 52 (2), S. 216–221.
80. van Imhoff G. W., McMillan A., Matasar M. J. et al. 2017. *Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (5), S. 544–551.

81. Wahlin B. E., Yri O. E., Kimby E. et al. 2012. *Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times*. British journal of haematology 156 (2), S. 225–233.
82. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021a. *Anfrage*. Data on file.
83. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021b. *Datenbankabfrage*. Data on file.
84. Zhou H., Xu-Monette Z. Y., Xiao L. et al. 2020. *Prognostic factors, therapeutic approaches, and distinct immunobiologic features in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma on long-term follow-up*. Blood cancer journal 10 (5), S. 49.
85. Ziepert M., Hasenclever D., Kuhnt E. et al. 2010. *Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 28 (14), S. 2373–2380.

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.

Liso-Cel ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2022a).

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 19.03.2020 und zusätzlicher Schreiben des G-BA über eine Änderung der zVT vom 17.12.2020 und 19.07.2021 wurde vom G-BA die folgende zVT festgelegt: „Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer alloSZT“ (G-BA 2020a, 2020b, 2021a).

Der G-BA identifiziert im Rahmen der Bestimmung der zVT neben den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel eine Vielzahl von Wirkstoffen mit einer Zulassung für die Behandlung des großzelligen B-Zell-Lymphoms (Large B-cell lymphoma, LBCL); in der Mehrheit langjährig bekannte Zytostatika mit einer generellen Zulassung für die Behandlung maligner Tumore oder Lymphome (G-BA 2020a, 2020b, 2021a).

Neben der alloSZT stehen mit den im August 2018 erfolgten Zulassungen der Substanzklasse der CAR-T-Zellen durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) auch erstmals spezifisch gegen das CD19-Antigen gerichtete Behandlungsoptionen mit kurativem Ansatz zur Behandlung des mehrfach rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL zur Verfügung. Entsprechend ist der Therapieanspruch bei diesen Patienten grundsätzlich kurativ (DGHO 2022). Im Anwendungsgebiet zugelassen sind die potenziell kurativen CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel. CAR-T-Zelltherapien werden für diese Patienten laut deutscher Leitlinie als derzeitiger Therapiestandard betrachtet. Bei Patienten, die für eine SZT bzw. eine CAR-T-Zelltherapie nicht infrage kommen, ist das Behandlungsziel in der Regel palliativ (DGHO 2022).

Die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind in der klinischen Anwendung für die Behandlung mehrfach rezidivierter oder refraktärer Patienten erprobte und zugelassene Substanzen und durchliefen zudem eine Nutzenbewertung durch den G-BA. Für Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel wurde hierbei ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt (G-BA 2019, 2020c).

Zusammenfassend werden die in der deutschen Leitlinie im AWG als Standardtherapie empfohlenen CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel als besonders relevant betrachtet, da diese ebenso wie Liso-Cel der Substanzklasse der CAR-T-Zelltherapien angehören und im vorliegenden AWG auf eine potenzielle Heilung von Patienten mit mehrfach rezidierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL abzielen (siehe Abschnitt 3.1.2). Die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel werden daher im Weiteren als besonders zweckmäßig eingestuft.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die jährlichen Arzneimittelkosten, die je Patient bei einer Behandlung mit Liso-Cel sowie der zVT anfallen, dargestellt. Die Kosten der als besonders zweckmäßig eingestuften CAR-T-Zelltherapien sowie weiterhin der alloSZT, die im vorliegenden AWG ebenso auf eine Heilung der Patienten abzielt, werden hierbei separat ausgewiesen. Die Kosten der weiteren vom G-BA als zVT definierten palliativen, konventionellen Therapieoptionen sind im Folgenden zusammenfassend als patientenindividuell unterschiedlich dargestellt.

Um die gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient zu ermitteln, werden zudem die für die GKV relevanten zusätzlich notwendigen sowie sonstigen Leistungen dargelegt und berücksichtigt.

Eine vollständige Berechnung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist einer Excel-Tabelle zu entnehmen (BMS 2022b).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige

Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Liso-Cel</i>				
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi [®] , Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsbeutel	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. 	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg KG (Spanne: 1×10^6 – 2×10^6 CAR-positive, lebensfähige Anti-CD19-T-Zellen/kg KG), mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion.	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis Pharma GmbH), PZN 14188467, Infusionsdispersion	Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie; - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Dosis von $0,6 \times 10^8$ – 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen.	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>				
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit aggressivem B-Zell NHL <ul style="list-style-type: none"> - bei Rezidiv nach autoSZT und Ansprechen auf Salvage-Therapie, oder - ab zweiter Therapielinie ohne vorherige autoSZT und mit sehr hohem Rezidivrisiko sowie einem Ansprechen nach einer Salvage-Therapie mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung, oder - bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war und die nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. 	Eine patientenindividuelle Infusion allogener Stammzellen	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)
<i>Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe</i>				
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.			
<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>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; bzw: Beziehungsweise; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; Co.: Compagnie; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; ml: Milliliter; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, PZN: Pharmazentralnummer.</p> <p>Quellen: BMS 2022b; BMS 2022a; G-BA 2020d; Kite Pharma 2022; Novartis 2022</p>				

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

In Tabelle 3-9 werden sowohl Liso-Cel als auch die zVT aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr sowie zur Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen pro Zyklus basieren auf den jeweiligen aktuellen Fachinformationen der dargestellten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen.

Die Gesamtanzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr ist Tabelle 3-10 zu entnehmen. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ergibt sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungstage pro Behandlungszyklus mit der Anzahl der Behandlungszyklen pro Jahr.

Es werden nur Behandlungsmodi des Regelfalls betrachtet. Individuelle Anpassungen der Dosierungen oder Anzahl und Dauer der Behandlungen, welche in den Fachinformationen bei beispielsweise Nebenwirkungen oder Komorbiditäten empfohlen werden, werden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei einer kontinuierlichen Behandlung werden pro Patient und Jahr 365 Tage bzw. 52 Wochen angesetzt. Erfolgt die Therapie im Rahmen von Behandlungszyklen, werden zur Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr die angenommenen 365 Tage bzw. 52 Wochen durch die Dauer des Behandlungszyklus in Tagen bzw. Wochen dividiert. Für die Ermittlung der Behandlungsdauer pro Patient wird die Anzahl der Tage pro Behandlungszyklus, an denen Infusionen, Injektionen oder Tabletten verabreicht werden, zugrunde gelegt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Liso-Cel ist indiziert für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2022a).

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Liso-Cel, wie in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 dargestellt, richten sich nach der Fachinformation von Breyanzi® (BMS 2022a).

Liso-Cel ist ein gegen CD19 gerichtetes, genetisch modifiziertes, autologes, zellbasiertes Produkt, bestehend aus aufgereinigten CD8-positiven und CD4-positiven T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung, die separat mit einem replikationsunfähigen lentiviralen Vektor ex vivo transduziert wurden, und die einen Anti-CD19 CAR exprimieren.

In der Fachinformation ist eine patientenspezifisch hergestellte, einmalige Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten), innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen, angegeben. Die beiden Komponenten (CD8-positiv und CD4-positiv T-Zellen) werden voneinander getrennt infundiert.

Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient eine Behandlung bzw. ein Behandlungstag im ersten Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Axicabtagen-Ciloleucel ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach drei oder mehr systemischen Therapien (Kite Pharma 2022).

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Axicabtagen-Ciloleucel, wie in Tabelle 3-9 und

Tabelle 3-10 dargestellt, richten sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Yescarta® (Kite Pharma 2022).

Gemäß den dortigen Angaben handelt es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel um eine gegen CD19 gerichtete Immuntherapie mit genetisch modifizierten autologen T-Zellen. Zur Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel werden dem Patienten im Rahmen einer Leukapherese körpereigene T-Zellen entnommen und ex vivo mittels retroviraler Transduktion genetisch modifiziert, um einen CAR zu exprimieren. Dieser umfasst ein variables Maus-Anti-CD19-Einzelkettenfragment, das mit der kostimulatorischen Domäne CD28 und der Signaldomäne CD3-zeta verbunden ist. Die Anti-CD19 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen werden expandiert und dem Patienten zurück infundiert, wo sie die CD19-exprimierenden Zielzellen erkennen und eliminieren können.

In der Fachinformation ist eine patientenspezifisch hergestellte, einmalige Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (KG) (innerhalb einer Spanne von 1×10^6 – 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg KG), mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion angegeben.

Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient eine Behandlung bzw. ein Behandlungstag im ersten Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren.

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Tisagenlecleucel ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, sowie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. (Novartis 2022).

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Tisagenlecleucel, wie in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 dargestellt, richten sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Kymriah® (Novartis 2022).

Gemäß den dortigen Angaben handelt es sich bei Tisagenlecleucel um eine Immunzell-Therapie, bestehend aus autologen T-Zellen, die ex vivo mit einem lentiviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten CAR kodiert, genetisch verändert wurden.

In der Fachinformation ist eine patientenspezifisch hergestellte, einmalige Infusion mit einer Dosis von $0,6 \times 10^8$ – 6×10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen angegeben. Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient eine Behandlung bzw. ein Behandlungstag im ersten Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren.

Allogene Stammzelltransplantation

Eine alloSZT stellt eine Therapieoption für erwachsene Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL mit Rezidiv nach autoSZT und Ansprechen auf Salvage-Therapie dar, oder ab zweiter Therapielinie ohne vorherige autoSZT und mit sehr hohem Rezidivrisiko sowie einem Ansprechen nach einer Salvage-Therapie mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung, oder für erwachsene Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war und die nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen (G-BA 2020d).

Bei der alloSZT werden nach immunsuppressiver und zytostatischer Vortherapie periphere Blutstammzellen eines gesunden, fremden Spenders an den Patienten als Transplantat übertragen. Spender und Patient sollten eine möglichst weitgehende Übereinstimmung der Humanen Leukozyten-Antigene (HLA)-Merkmale aufweisen. Die Methode der alloSZT basiert auf einem immunologischen Effekt, der vom gesunden Spenderimmunsystem ausgeht und ein Nachwachsen der Lymphomzellen verhindern kann (G-BA 2020d).

Bei einer alloSZT wird von einer primär einmaligen Behandlung ausgegangen. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete diese Annahme in der Nutzenbewertung von Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) als plausibel (IQWiG 2017).

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Die Behandlungsdauer der im AWG verfügbaren konventionellen, palliativen Therapieoptionen ist patientenindividuell unterschiedlich. Eine vollständige Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist einer Excel-Tabelle zu entnehmen (BMS 2022b).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Liso-Cel</i>			
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>			
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta [®] , Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsbeutel	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. 	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg KG (Spanne: 1×10^6 – 2×10^6 CAR-positiv, lebensfähige Anti-CD19-T-Zellen/kg KG), mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion.	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)
<i>Tisagenlecleucel</i>			
Tisagenlecleucel (Kymriah [®] , Novartis Pharma GmbH), PZN 14188467, Infusions-dispersion	Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie; - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Dosis von $0,6 \times 10^8$ – 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen.	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>			
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL <ul style="list-style-type: none"> - bei Rezidiv nach autoSZT und Ansprechen auf Salvage-Therapie, oder - ab zweiter Therapielinie ohne vorherige autoSZT und mit sehr hohem Rezidivrisiko sowie einem Ansprechen nach einer Salvage-Therapie mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung, oder - bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war und die nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. 	Eine patientenindividuelle Infusion allogener Stammzellen	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)
<i>Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe</i>			
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.		
<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>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; bzw.: Beziehungsweise; ca.: Circa; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; Co.: Compagnie; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; .ggf.: Gegebenenfalls; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; ml: Milliliter; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PZN: Pharmazentralnummer.</p> <p>Quellen: BMS 2022b; BMS 2022a; G-BA 2020d; Kite Pharma 2022; Novartis 2022</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Liso-Cel</i>				
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi [®] , Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml Infusionsdispersion. Um die Liso-Cel-Dosis zu erreichen, kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche der CD8-positiven Zellkomponente und/oder der CD4-positiven Zellkomponente notwendig sein.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen; mit einer chargenspezifischen Konzentration lebensfähiger CAR-positiver T-Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen (4,6 ml) jeder Komponente.

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsbeutel PZN 16230191	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. 	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg KG (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ CAR-positiv, lebensfähige Anti-CD19-T-Zellen/kg KG), mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg KG (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ CAR-positiv, lebensfähige Anti-CD19-T-Zellen/kg KG), mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion in 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)
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis Pharma GmbH), PZN 14188467, Infusionsdispersion	Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie; - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Dosis von $0,6 \times 10^8$ – 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Dosis von $0,6 \times 10^8$ – 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen in 1 bis 3 Infusionsbeuteln, mit einer chargenabhängigen Konzentration an CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen.
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>				
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL <ul style="list-style-type: none"> - bei Rezidiv nach autoSZT und Ansprechen auf Salvage-Therapie, oder - ab zweiter Therapie-linie ohne vorherige autoSZT und mit sehr hohem Rezidiv-risiko sowie einem Ansprechen nach einer Salvage- 	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)	Eine patientenindividuelle Infusion allogener Stammzellen.	Eine patientenindividuelle Infusion allogener Stammzellen.

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)
	Therapie mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung, oder - bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war und die nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.			
<i>Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe</i>				
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.			
<p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; bzw.: Beziehungsweise CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; Co.: Compagnie; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ggf.: Gegebenenfalls; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; ml: Milliliter; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PMBC: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PZN: Pharmazentralnummer.</p> <p>Quellen: BMS 2022b; BMS 2022a; G-BA 2020d; Kite Pharma 2022; Novartis 2022</p>				

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

Die Berechnung des Jahresverbrauchs in Tabelle 3-11 basiert auf den Angaben in den aktuell gültigen Fachinformationen von Liso-Cel sowie der zVT und auf den daraus abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr (siehe Tabelle 3-10).

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV wirtschaftlichste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen sowie die dazugehörigen Produktangaben wurden der Lauer-Taxe mit Stand 15.06.2022 entnommen.

Ergibt sich bei einer kontinuierlichen Behandlung und aufgrund der nötigen Wirkstoffmenge pro Jahr keine ganze Anzahl an Packungen pro Jahr, wird der Verbrauch auf ganze Packungen aufgerundet. Der Verwurf wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt. Der Jahresverbrauch pro Patient wird, je nach Therapie, in per Infusion verabreichten lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen bzw. allogenen Stammzellen oder in Milligramm bzw. in Anzahl an Durchstechflaschen oder Infusionsbeuteln angegeben. Ebenso wird in Tabelle 3-11 dargestellt, wie viele ganze Packungen benötigt werden, um den berechneten Jahresverbrauch decken zu können.

Des Weiteren wird bei der Ermittlung der wirtschaftlichsten Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, die Teilbarkeit von Tabletten berücksichtigt, sofern diese gemäß Fachinformation in gleiche Dosen geteilt werden können.

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Liso-Cel entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von Breyanzi® (BMS 2022a). Auf dieser Basis sowie den daraus abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient pro Jahr wird der Jahresverbrauch pro Patient ermittelt.

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Liso-Cel als patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Um die Liso-Cel-Dosis zu erreichen, kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche mit jeweils 4,6 ml der CD8-positiven Zellkomponente und/oder der CD4-positiven Zellkomponente notwendig sein. Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient ein entsprechender Jahresverbrauch einer patientenspezifischen Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen im ersten Behandlungsjahr. Um die Zieldosis bzw. den oben genannten Bereich zu erreichen, kann mehr als eine Durchstechflasche der CD8- und/oder CD4-Zellkomponenten von Breyanzi® benötigt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Axicabtagen-Ciloleucel entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von Yescarta® (Kite Pharma 2022). Auf dieser Basis sowie den daraus abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient pro Jahr wird der Jahresverbrauch pro Patient ermittelt.

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel als patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg KG (innerhalb einer Spanne von 1×10^6 bis 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg KG), mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion. Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient im ersten Behandlungsjahr ein entsprechender Jahresverbrauch von einer patientenspezifischen Infusion mit 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg KG als Zieldosis, wobei eine Spanne von 1×10^6 bis 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg KG möglich ist. Um die Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion zu erreichen, wird ein Infusionsbeutel Yescarta® benötigt.

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Tisagenlecleucel entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von Kymriah® (Kite Pharma 2022; Novartis 2022). Auf dieser Basis sowie den daraus abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient pro Jahr wird der Jahresverbrauch pro Patient ermittelt.

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Tisagenlecleucel als patientenspezifische Infusion mit einer Dosis von $0,6 \times 10^8$ bis 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen. Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient ein entsprechender Jahresverbrauch von einer patientenspezifischen Infusion mit $0,6 \times 10^8$ bis 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen im ersten Behandlungsjahr. Um die Dosis von insgesamt $0,6 \times 10^8$ bis 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen zu erreichen, können 1 bis 3 Infusionsbeutel Kymriah® benötigt werden. Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl variieren zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen.

Allogene Stammzelltransplantation

Bei der alloSZT wird eine einmalige Behandlung angenommen (IQWiG 2017). Die Menge der für die Transplantation benötigten Stammzellen ist patientenindividuell unterschiedlich. Im Allgemeinen wird eine Stammzelldosis von mindestens 4×10^6 CD34-positiven Zellen/kg KG für eine allogene Transplantation als geeignet angesehen (Bundesärztekammer 2019).

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Der Jahresverbrauch der im AWG verfügbaren konventionellen, palliativen Therapieoptionen ist patientenindividuell unterschiedlich. Eine vollständige Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist einer Excel-Tabelle zu entnehmen (BMS 2022b).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Liso-Cel</i>		
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi [®] , Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	345.000,00 € ^a für eine patientenspezifische Infusion (Breyanzi [®] 1,1 – 70 × 10 ⁶ / 1,1 – 70 × 10 ⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion, 1St)	345.000,00 € ^b für eine patientenspezifische Infusion
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>		
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta [®] , Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion	282.000,00 € ^a für eine patientenspezifische Infusion (Axicabtagen-Ciloleucel 40 – 200 Mio. Zellen Infusionsdispersion, 1 St)	282.000,00 € ^b für eine patientenspezifische Infusion
<i>Tisagenlecleucel</i>		
Tisagenlecleucel (Kymriah [®] , Novartis Pharma GmbH), PZN 14188467, Infusionsdispersion	265.000,00 € ^a für eine patientenspezifische Infusion (Tisagenlecleucel 1,2 – 600 Mio. Zellen Infusionsdispersion, 1 St)	265.000,00 € ^b für eine patientenspezifische Infusion
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>		
Allogene Stammzelltransplantation	61.504,12 € bis 123.095,49 € für eine patientenindividuelle Infusion	61.504,12 € bis 123.095,49 € für eine patientenindividuelle Infusion ^c
<i>Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe</i>		
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.	
<p>a: Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind ausschließlich als Klinikpackungen verfügbar. Es wird der Klinik-Einkaufspreis dargestellt. Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind von der Umsatzsteuer befreit und es fällt kein Großhandelszuschlag an, da die Produkte nicht über den Großhandel vertrieben werden.</p> <p>B: Für Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel fallen kein gesetzlicher Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und kein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers an.</p> <p>C: Kosten gemäß aG-DRG-Fallpauschalenkatalog</p>		

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
<p>Abkürzungen: Abs.: Absatz; aG-DRG: Deutsche (German) Diagnosebezogene Fallgruppen unter Ausgliederung der Pflegepersonalkosten; Co.: Compagnie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Mio: Millionen; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; St: Stück; z. B.: Zum Beispiel.</p> <p>Quelle: InEK 2022; Lauer-Fischer 2022</p>		

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

In Tabelle 3-12 sind die Arzneimittelkosten für Liso-Cel und die zVT dargestellt, im Folgenden als GKV-Kosten bezeichnet. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelpreisen der Lauer-Taxe mit Stand 15.06.2022 (Lauer-Fischer 2022).

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten werden in der Regel Importarzneimittel, Klinikpackungen und Packungen, die außer Vertrieb gemeldet sind, nicht berücksichtigt. Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten von Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel erfolgt auf Basis von Klinikpackungen, da die Infusionsdispersionen für diese CAR-T-Zelltherapien ausschließlich als Klinikpackungen verfügbar sind. Entsprechend ist in Tabelle 3-12 für diese Arzneimittel der Klinik-Einkaufspreis dargestellt. Diese Wirkstoffe unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) an.

Da für Methoden in der Lauer-Taxe keine Preise gelistet sind, wird zur Kostenermittlung ein Operationen- und Prozedurenschlüssel herangezogen. Darauf basierend werden für die Kostenberechnung der Methode der alloSZT die relevanten Diagnosebezogenen Fallgruppen (Diagnosis-related groups; DRG) abgeleitet, die auf Basis des aktuell gültigen aG-DRG-Fallpauschalenkatalogs ermittelt wurden (InEK 2022).

Die in Tabelle 3-12 aufgeführten GKV-Kosten (Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) bilden die Grundlage für alle weiteren Berechnungen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Liso-Cel wird Breyanzi® – eine Infusionsdispersion mit einer mit einer Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen – herangezogen. Um die Zieldosis von 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen bzw. den oben genannten Bereich zu erreichen, kann mehr als eine Durchstechflasche der CD8- und/oder CD4-Komponenten von Breyanzi® benötigt werden.

Liso-Cel wird nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Liso-Cel nicht an. Weiterhin ist Liso-Cel von der Umsatzsteuer befreit. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher gemäß den Angaben der Lauer-Taxe der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 345.000,00 € herangezogen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Axicabtagen-Ciloleucel wird Yescarta® – eine Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg KG (innerhalb einer Spanne von 1×10^6 bis 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen/kg KG), mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen in ca. 68 ml – herangezogen, die in einem Infusionsbeutel erhältlich ist.

Gemäß Lauer-Taxe wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Axicabtagen-Ciloleucel nicht an. Weiterhin ist Axicabtagen-Ciloleucel gemäß Lauer-Taxe von der Mehrwertsteuer befreit. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher gemäß den Angaben der Lauer-Taxe der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 282.000,00 € herangezogen.

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel wird Kymriah® – eine Infusionsdispersion mit einer Dosis von $0,6 \times 10^8$ bis 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen – herangezogen. Um die Dosis von $0,6 \times 10^8$ bis 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen zu erreichen, können 1 bis 3 Infusionsbeutel benötigt werden. Die Dispersionen sind in einer chargenabhängigen Konzentration an CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen erhältlich. Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl variieren zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen.

Gemäß Lauer-Taxe wird Tisagenlecleucel nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Tisagenlecleucel nicht an. Weiterhin ist Tisagenlecleucel gemäß Lauer-Taxe von der Mehrwertsteuer befreit. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher gemäß den Angaben in der Lauer-Taxe der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 265.000,00 € herangezogen.

Allogene Stammzelltransplantation

Im Rahmen einer alloSZT entstehen für die Einmalbehandlung die folgenden Kostenpauschalen:

- Spendersuche (Suchpauschale): Für die Suche nach einem geeigneten Spender wird ein Pauschalbetrag in Höhe von 6.600,00 € angesetzt (AOK 2018).
- Stammzellenentnahme (Stammzellenspende): Gemäß des aktuell gültigen aG-DRG-Fallpauschalenkatalogs werden für die Stammzellenentnahme nach DRG Z42Z (Stammzellentnahme bei Fremdspender) krankenhausesindividuelle Entgelte nach § 6 Abs. 1 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes vereinbart. Am Universitätsklinikum Bonn wurde zuletzt (Juni 2022) beispielsweise ein Entgelt in Höhe von 4.911,11 € vereinbart (InEK 2022; Universitätsklinikum Ulm 2022). Es kann angenommen werden, dass dieser Richtwert repräsentativ ist.
- Bezug von Stammzellen (Fremdbezug): Für den Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen können zudem die folgenden krankenhausesindividuellen Zusatzentgelte abgerechnet werden: Zusatzentgelt (ZE)2022-35A (Deutschland), ZE2022-35B (Europa, ohne Deutschland), ZE2022-35C (außerhalb Europas). Am Universitätsklinikum Ulm liegen diese Zusatzentgelte im Jahr 2022 bei 13.701,50 € für ZE2020-35A, bei 21.339,58 € für ZE2022-35B und bei 33.435,75 € für ZE2022-35C (InEK 2022; Universitätsklinikum Ulm 2022).
- Stammzelltransplantation: Die Kosten für die Transfusion von Stammzellen variieren je nach Bewertungshöhe der zutreffenden und heranzuziehenden DRG. Der Bundesbasisfallwert liegt im Jahr 2022 bei 3.833,07 €. Für die höchstbewertete DRG A04B¹ werden bei einer Bewertungsrelation von 20,388 somit 78.148,63 € berechnet. Für die niedriger bewerteten DRG A04C², A04D³ und A04E⁴ liegen die Kosten derzeit bei 72.433,52 € (Bewertungsrelation: 18,897), bei 42.090,94 € (Bewertungsrelation: 10,981) bzw. bei 36.291,51 € (Bewertungsrelation: 9,468) (InEK 2022).

Daraus ergeben sich pro Patient und Behandlung bzw. pro Jahr Therapiekosten von 61.504,12 € bis 123.095,49 €. Diese Kostenspanne ist als realistisch einzustufen. Bereits im Jahr 2013 setzte die Kammer 35 des Sozialgerichts Hamburg in einem Urteil zur Übernahme der Kosten einer

¹ Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe best. Stammzellen oder Alter < 18 Jahre, mit best. Entnahme oder Stammzellboost oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 2058 / - / - P.

² Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, Alter < 18 Jahre oder Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, mit Gabe best. Stammz. oder Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder HLA-verschieden, mit best. Entnahme oder Stammzellboost oder mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 1764 1932 / 2760 P.

³ Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern.

⁴ Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom.

stationären Behandlung für eine alloSZT in Höhe von 109.626,54 € an (Kammer 35 Sozialgericht Hamburg 2013).

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Die Kosten der im AWG verfügbaren konventionellen, palliativen Therapieoptionen sind patientenindividuell unterschiedlich. Eine vollständige Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist einer Excel-Tabelle zu entnehmen (BMS 2022b).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Liso-Cel</i>				
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Liso-Cel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Liso-Cel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : Paracetamol 500 – 650 mg oral ^b	Einmalig vor Infusion mit Liso-Cel ^a	1 ^a
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : H1-Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) 25 – 50 mg oral oder i.v.	Einmalig vor Infusion mit Liso-Cel ^a	1 ^a
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	1 x vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid (3 x vor Infusion mit Liso-Cel)	3
			1 x vor jeder Infusion mit Fludarabin (3 x vor Infusion mit Liso-Cel)	3

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsbeutel	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. 	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 500 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : Paracetamol 500 – 1.000 mg oral	Einmalig vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel ^a	1 ^a
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : Diphenhydramin 12,5 – 25 mg oral oder i.v.	Einmalig vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel ^a	1 ^a
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	1 x vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid (3 x vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel)	3
	1 x vor jeder Infusion mit Fludarabin (3 x vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel)	3		

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
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis Pharma GmbH), PZN 14188467, Infusionsbeutel	Behandlung von: - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie; - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 250 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin i.v. 25 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : Paracetamol 500 – 1.000 mg oral	Einmalig vor Infusion mit Tisagenlecleucel ^a	1 ^a
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : Diphenhydramin oral oder i.v.	Einmalig vor Infusion mit Tisagenlecleucel ^a	1 ^a
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	1 x vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid (3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel)	3
			1 x vor jeder Infusion mit Fludarabin (3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel)	3

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>				
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL <ul style="list-style-type: none"> - bei Rezidiv nach autoSZT und Ansprechen auf Salvage-Therapie, oder - ab zweiter Therapielinie ohne vorherige autoSZT und mit sehr hohem Rezidivrisiko sowie einem Ansprechen nach einer Salvage-Therapie mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung, oder - bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war und die nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. 	Keine zusätzlichen und/oder sonstigen GKV-Leistungen, die nicht von der Fallpauschale abgedeckt sind.	-	-
<i>Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe</i>				
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.			
<p>Anmerkung zu KOF und KG: Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2013-2017 für Erwachsene ein mittleres Körpergewicht (KG) von 77 kg zugrunde. Hieraus lässt sich anhand der Dubois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,9 m² berechnen. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden diese durchschnittlichen Körpermaße angenommen (Destatis 2019; Du Bois 1989).</p> <p>a: Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind ausschließlich als Klinikpackungen verfügbar. Folglich wird für Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel im Weiteren eine stationäre Anwendung angenommen. Die Kosten für die vor der Administration von Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel</p>				

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
<p>und Tisagenlecleucel empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin) sind im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von den CAR-T-Zelltherapien abgegolten und werden deshalb nicht bei der weiteren Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel dargestellt.</p> <p>b: Da in der Fachinformation von Breyanzi® keine exakte Dosierung für Paracetamol angegeben ist, wird eine Dosierung von 500 mg bis 650 mg oral angenommen. Diese Dosierungsangaben entsprechen dem Dosierungsschema in den zulassungsrelevanten Liso-Cel Studien TRANSCEND-NHL-001 bzw. TRANSCEND WORLD (Celgene Corporation 2020, 2021).</p> <p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; Co.: Compagnie; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; etc.: Et cetera; FL: Follikuläres Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; i.v.: Intravenös; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; kg: Kilogramm; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m²: Quadratmeter; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PZN: Pharmazentralnummer.</p> <p>Quellen: Accord Healthcare 2019; Baxter Oncology 2021; BMS 2022b; BMS 2022a; Celgene Corporation 2020, 2021; G-BA 2020d; Kite Pharma 2022; Novartis 2022</p>				

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

In Tabelle 3-13 werden alle zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen, die im Rahmen der Behandlungen mit Liso-Cel und der zVT gemäß der Fachinformationen nötig sind, dargestellt. Im Folgenden werden diese zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen näher erläutert.

Es werden nur Kosten für zusätzlich notwendige und/oder sonstige GKV-Leistungen, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen, berücksichtigt. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse/Infusionsbesteck, Verabreichung der Infusion), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs/des Krankheitsverlaufs, Verabreichung der Infusion/Injektion und Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen und ihren Kombinationspartnern wie insbesondere die hämatologische, onkologische Zusatzpauschale.

Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2017 für Erwachsene ein mittleres KG von 77 kg zugrunde. Hieraus lässt sich anhand der Dubois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,9 m² berechnen. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG oder KOF werden für die weiteren Berechnungen des Verbrauchs pro Gabe diese durchschnittlichen Körpermaße angenommen (Destatis 2019; Du Bois 1989).

Bei den CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel ist jeweils eine Leukapherese sowie eine LDC notwendig. Weiterhin ist vor der Infusion von Liso-Cel eine Prämedikation zu verabreichen und auch für die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel wird eine Prämedikation vor der Infusion der CAR-T-Zellen empfohlen (BMS 2022a; Kite Pharma 2022; Novartis 2022). In den jüngsten Beschlüssen des G-BA zu den Nutzenbewertungsverfahren der CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Idecabtagen vicleucel und Brexucabtagen-Autoleucel, bei denen ebenso eine Leukapherese und eine LDC notwendig ist, als auch eine Prämedikation vor der Infusion der CAR-T-Zellen empfohlen wird, wurden ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die LDC sowie die gemäß Hilfstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen veranschlagt (G-BA 2019, 2020c, 2021b, 2022). Diesem Vorgehen wird zur Berechnung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen sowie zur weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient für Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel gefolgt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Gemäß der Fachinformation von Breyanzi® sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Liso-Cel eine Leukapherese sowie eine LDC bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin notwendig. Zudem sollte eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum gegeben werden (BMS 2022a).

Leukapherese:

Vor der Herstellung von Liso-Cel erfolgt eine Leukapherese zur Entnahme von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) des Patienten. Im Rahmen der Nutzenbewertungen der CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel hat der G-BA beschlossen, dass die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 Arzneimittelgesetz (AMG) ist und daher diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel zu berücksichtigen sind (G-BA 2019, 2020c). Aus diesem Grund werden die Kosten der Leukapherese bei Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Liso-Cel nicht dargestellt.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:

Vor der Gabe von Liso-Cel sollte gemäß Fachinformation von Breyanzi® eine LDC durchgeführt werden. Das empfohlene Therapieschema umfasst die intravenöse Gabe von Cyclophosphamid 300 mg/m² KOF sowie von Fludarabin 30 mg/m² KOF jeweils über 3 Tage vor der Infusion mit Liso-Cel (BMS 2022a). Neben den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin sind bei jeder Applikation von Cyclophosphamid sowie Fludarabin sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Preisbildung für parentale Lösungen, Teil 2) entnommen werden können, zu berücksichtigen (Accord Healthcare 2019; Baxter Oncology 2021; GKV-Spitzenverband 2022).

Prämedikation:

Gemäß Fachinformation von Breyanzi® ist vor der Infusion mit Liso-Cel eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin (25 mg bis 50 mg i.v. oder oral) oder einem anderen H1-Antihistaminikum zu verabreichen (BMS 2022b). Da in der Fachinformation keine exakte Dosierung für Paracetamol angegeben ist, wird im Folgenden eine Dosierung von 500 mg bis 650 mg oral angenommen. Diese Dosierungsangaben basieren auf den Dosierungsschemata in den zulassungsrelevanten Liso-Cel Studien TRANSCEND-NHL-001 sowie TRANSCEND WORLD (Celgene Corporation 2020, 2021). Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da die Anwendung die Aktivität von Breyanzi® beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) (BMS 2022b).

Die Kosten für die vor der Administration von Liso-Cel empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin oder ein alternatives H1-Antihistaminikum) sind von der DRG-Fallpauschale für die Behandlung im qualifizierten Behandlungszentrum umfasst und werden deshalb nicht bei der weiteren Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Liso-Cel dargestellt.

DRG-Fallpauschalen:

Der DRG-Fallpauschalenkatalog bildet die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie bzw. die Behandlung mit Liso-Cel bisher nicht mit einer spezifischen DRG ab. Somit ist nicht explizit definiert, über welche DRG diese Leistungen im vorliegenden AWG abgerechnet werden. Die anfallenden DRG-Kosten pro Patient können daher variieren. Zudem decken etwaige DRG-Kosten ggf. nicht nur die Therapie mit Liso-Cel, sondern auch aller weiteren Prozeduren ab, die für die jeweilige DRG kodiert werden (IQWiG 2019). Insgesamt sind daher die stationär anfallenden Kosten für die Therapie mit Liso-Cel nicht bewertbar. Sie werden deshalb nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient für Liso-Cel dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie*Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)*

Gemäß der Fachinformation von Yescarta® sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel eine Leukapherese und eine LDC bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin notwendig. Zudem sollte eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin gegeben werden (Kite Pharma 2022).

Leukapherese:

Vor der Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt eine Leukapherese des Patienten. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren der CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel hat der G-BA beschlossen, dass die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 AMG ist und daher diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel zu berücksichtigen sind (G-BA 2019, 2020c). Aus diesem Grund werden die Kosten der Leukapherese bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen

GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Axicabtagen-Ciloleucel nicht dargestellt.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:

Vor der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel sollte gemäß Fachinformation von Yescarta® eine LDC durchgeführt werden. Das empfohlene Therapieschema umfasst die intravenöse Gabe von Cyclophosphamid 500 mg/m² KOF sowie von Fludarabin 30 mg/m² KOF jeweils über 3 Tage vor der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel. In der Fachinformation von Yescarta® ist die Gabe von Cyclophosphamid und Fludarabin jeweils am 5., am 4. sowie am 3. Tag vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel vorgesehen (Kite Pharma 2022). Neben den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin sind bei jeder Applikation von Cyclophosphamid sowie Fludarabin sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Preisbildung für parentale Lösungen, Teil 2) entnommen werden können, zu berücksichtigen (Accord Healthcare 2019; Baxter Oncology 2021; GKV-Spitzenverband 2022).

Prämedikation:

Gemäß Fachinformation sollte vor der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel eine Prämedikation mit Paracetamol (500 mg bis 1.000 mg oral) und Diphenhydramin (12,5 mg bis 25 mg oral oder i.v.) erfolgen (Kite Pharma 2022). Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen, da diese die Aktivität von Yescarta® beeinflussen kann (Kite Pharma 2022). Die Kosten für die vor der Administration von Axicabtagen-Ciloleucel empfohlenen Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin) sind im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel abgegolten.

DRG-Fallpauschalen:

Der DRG-Fallpauschalenkatalog bildet die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie bzw. die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel bisher nicht mit einer spezifischen DRG ab. Somit ist nicht explizit definiert, über welche DRG diese Leistungen im vorliegenden AWG abgerechnet werden. Die anfallenden DRG-Kosten pro Patient können daher variieren. Zudem decken etwaige DRG-Kosten ggf. nicht nur die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel, sondern auch aller weiteren Prozeduren ab, die für die jeweilige DRG kodiert werden (IQWiG 2019). Insgesamt sind daher die stationär anfallenden Kosten für die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel nicht bewertbar. Sie werden deshalb nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient für Axicabtagen-Ciloleucel dargestellt.

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Gemäß der Fachinformation von Kymriah® sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Tisagenlecleucel eine Leukapherese und eine LDC bestehend aus Cyclophosphamid und

Fludarabin notwendig. Zudem sollte eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin gegeben werden (Novartis 2022).

Leukapherese:

Vor der Herstellung von Tisagenlecleucel erfolgt eine Leukapherese des Patienten. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren der CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel hat der G-BA beschlossen, dass die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 AMG ist und daher diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel zu berücksichtigen sind (G-BA 2019, 2020c). Aus diesem Grund werden die Kosten der Leukapherese bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Tisagenlecleucel nicht dargestellt.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:

Vor der Gabe von Tisagenlecleucel sollte gemäß Fachinformation von Kymriah® eine LDC durchgeführt werden. Das empfohlene Therapieschema umfasst die intravenöse Gabe von Cyclophosphamid 250 mg/m² KOF sowie von Fludarabin 25 mg/m² KOF jeweils über 3 Tage vor der Infusion mit Tisagenlecleucel. Die Infusion mit Tisagenlecleucel soll gemäß Fachinformation 2 bis 14 Tage nach Abschluss der LDC (bei Patienten mit DLBCL) bzw. 2 bis 6 Tage nach Abschluss der LDC (bei Patienten mit FL) durchgeführt werden. Falls die Anzahl der weißen Blutzellen des Patienten eine Woche vor der Infusion mit Cyclophosphamid und Fludarabin bei ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt, wird in der Fachinformation von Kymriah® empfohlen, auf die LDC zu verzichten. Zudem muss vor der Einleitung der LDC die Verfügbarkeit von Tisagenlecleucel bestätigt sein. Wenn es zwischen dem Abschluss der LDC und der Infusion mit Tisagenlecleucel zu einer Verzögerung von mehr als vier Wochen kommt und die Anzahl der weißen Blutzellen bei > 1.000 Zellen/ μ l liegt, sollte der Patient vor der Anwendung von Tisagenlecleucel erneut mit der oben beschriebenen LDC behandelt werden (Novartis 2022). Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten werden die beiden Fälle einer nicht oder zweimalig durchgeführten LDC vernachlässigt. Damit wird dem Vorgehen des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren von Tisagenlecleucel gefolgt (G-BA 2020c).

Wenn es beim Patienten zuvor unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis Grad 4 kam oder der Patient auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der LDC durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist in der Fachinformation alternativ eine LDC mit Bendamustin in einer Dosierung von 90 mg/m² i.v. über 2 Tage vor der Infusion mit Tisagenlecleucel vorgesehen (Novartis 2022). Die Alternative mit Bendamustin wurde vom G-BA im Nutzenbewertungsverfahren von Tisagenlecleucel nicht berücksichtigt (G-BA 2020c). Diesem Vorgehen wird im Weiteren gefolgt. Es werden ausschließlich die Wirkstoffe Cyclophosphamid und Fludarabin berücksichtigt.

Neben den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin sind bei jeder Applikation von Cyclophosphamid sowie Fludarabin sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die der Hilfstaxe (Vertrag über die

Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Preisbildung für parentale Lösungen, Teil 2) entnommen werden können, zu berücksichtigen (Accord Healthcare 2019; Baxter Oncology 2021; GKV-Spitzenverband 2022).

Prämedikation:

Gemäß Fachinformation sollte vor der Infusion mit Tisagenlecleucel eine Prämedikation mit Paracetamol (500 mg bis 1.000 mg oral) und Diphenhydramin erfolgen (Novartis 2022). Der Fachinformation ist keine Dosierungsangabe für Diphenhydramin zu entnehmen (Novartis 2022). Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) (Novartis 2022). Die Kosten für die vor der Administration von Tisagenlecleucel empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin) sind im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Tisagenlecleucel abgegolten.

DRG-Fallpauschalen:

Der DRG-Fallpauschalenkatalog bildet die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie bzw. die Behandlung mit Tisagenlecleucel bisher nicht mit einer spezifischen DRG ab. Somit ist nicht explizit definiert, über welche DRG diese Leistungen im vorliegenden AWG abgerechnet werden. Die anfallenden DRG-Kosten pro Patient können daher variieren. Zudem decken etwaige DRG-Kosten ggf. nicht nur die Therapie mit Tisagenlecleucel, sondern auch aller weiteren Prozeduren ab, die für die jeweilige DRG kodiert werden (IQWiG 2019). Insgesamt sind daher die stationär anfallenden Kosten für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht bewertbar. Sie werden deshalb nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient für Tisagenlecleucel dargestellt.

Allogene Stammzelltransplantation

Bei einer alloSZT fallen keine regelhaften zusätzlich notwendigen oder sonstigen GKV-Leistungen an, die nicht bereits durch die Fallpauschale abgedeckt sind (G-BA 2020d).

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Die zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen der im AWG verfügbaren konventionellen, palliativen Therapieoptionen sind patientenindividuell unterschiedlich. Eine vollständige Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist einer Excel-Tabelle zu entnehmen (BMS 2022b).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^c
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid i.v. 300 mg/m ² KOF; 250 mg/m ² KOF (Endoxan, Baxter Deutschland GmbH Medication Delivery), PZN 0334480, AVP: 61,21 € (200 mg Cyclophosphamid, 10 St, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung), GKV-Kosten pro Packung: 56,67 € [1,77 € ^a ; 2,77 € ^b] 500 mg/m ² KOF (Endoxan, Baxter Deutschland GmbH Medication Delivery), PZN 06317577, AVP: 82,22 € (500 mg Cyclophosphamid, 6 St, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung), GKV-Kosten pro Packung: 71,47 € [1,77 € ^a ; 8,98 € ^b]	250 mg/m ² KOF, 300 mg/m ² KOF: 17,01 € 500 mg/m ² KOF: 23,82 €
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin i.v. 30 mg/m ² KOF; 25 mg/m ² KOF (Fludarabin Accord, Accord Healthcare GmbH), PZN 11123929 AVP: 118,50 € (50 mg Fludarabinphosphat), 1 St, Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung), GKV-Kosten pro Packung: 111,64 € [1,77 € ^a ; 5,09 € ^b]	25 mg/m ² KOF: 111,64 € 30 mg/m ² KOF: 223,28 €
Sonstige GKV-Leistung	
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € pro Packung für verschreibungspflichtige Präparate)</p> <p>b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel), ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)</p> <p>c: Handelt es sich bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen um ein Arzneimittel, werden in Tabelle 3-14 zwar die Kosten pro GKV-Leistung dargestellt, für die weiteren Berechnungen der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 wird hingegen die benötigte Anzahl an Packungen, die zur Deckung des Jahresverbrauchs nötig ist, einbezogen.</p>	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^e
Abkürzungen: Abs.: Absatz; AVP: Apothekenverkaufspreis; i.v.: Intravenös; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; m ² : Quadratmeter; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück. Quellen: GKV-Spitzenverband 2022; Lauer-Fischer 2022	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 werden die Kosten pro Leistung für die zusätzlich notwendigen sowie wie für sonstige anfallende GKV-Leistungen dargestellt. Handelt es sich bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen um ein Arzneimittel für die LDC im Rahmen einer CAR-T-Zelltherapie, werden in Tabelle 3-14 zwar die Kosten pro GKV-Leistung dargestellt, für die weiteren Berechnungen der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 wird hingegen die benötigte Anzahl an Packungen, die zur Deckung des Jahresverbrauchs nötig ist, einbezogen.

Zur Kostenermittlung werden die aktuellen Produkt- und Preisdaten der Lauer-Taxe mit Stand 15.06.2022 herangezogen (Lauer-Fischer 2022). In Tabelle 3-14 sind die Arzneimittelkosten auf Basis der Apothekenverkaufspreise (AVP) und abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Importarzneimittel, Musterpackungen, Klinikpackungen und Packungen, die außer Vertrieb gemeldet sind, werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Preisbildung für parentale Lösungen, Teil 2) wird zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten von Arzneimitteln nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise erfolgt die Kostendarstellung auf Basis der in der Lauer-Taxe gelisteten AVP. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Hilfstaxe. Der G-BA nennt dieses Vorgehen eine geeignete Grundlage für eine standardisierte Berechnung, auch wenn damit nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten erfolgt (G-BA 2022).

Vom jeweiligen AVP werden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Sofern Festbeträge nach § 35 SGB V vorhanden sind, werden diese herangezogen.

Bei Präparaten, die keiner Festbetragsregelung unterliegen, wird das jeweils verordnungsfähige zweckmäßigste und wirtschaftlichste Arzneimittel verwendet, das zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Jahresverbrauchs geeignet ist.

Ergibt sich bei einer ambulanten Behandlung und aufgrund der nötigen Wirkstoffmenge pro Jahr keine ganze Anzahl an Packungen pro Jahr, wird der Verbrauch stets auf ganze Packungen aufgerundet. Der Verwurf wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Die sonstigen GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung werden der Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband 2022). Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung ist gemäß Teil 2 Ziffer 8 der Anlage 3 pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband 2021).

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Liso-Cel werden ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die LDC sowie die gemäß Hilfstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen veranschlagt. Die Kosten für die empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin) sind hingegen im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Liso-Cel abgegolten.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid

Cyclophosphamid zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 570 mg i.v. (300 mg/m² KOF; Annahme einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m²) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung Endoxan mit 3 Durchstechflaschen à 200 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 30 mg. Insgesamt sind in einer Packung Endoxan 10 Durchstechflaschen enthalten. Bei GKV-Kosten von 56,67 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 200 mg GKV-Kosten in Höhe von 5,67 €. Pro Anwendung sind 570 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 3 Durchstechflaschen à 200 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 17,01 €.

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Liso-Cel werden 9 Durchstechflaschen, also eine Packung Endoxan 10 x 200 mg benötigt.

- 570 mg Verbrauch pro Gabe / 200 mg pro Durchstechflasche = 3 Durchstechflaschen à 200 mg pro Gabe
- (3 Behandlungstage x 3 Durchstechflaschen à 200 mg) / 10 Durchstechflaschen à 200 mg pro Packung $\hat{=}$ 1 Packung

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin

Fludarabin zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 57 mg i.v. (30 mg/m² KOF; Annahme einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m²) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung Fludarabin Accord mit 2 Durchstechflaschen à 50 mg Fludarabinphosphat Infusionslösungskonzentrat zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 43 mg. Insgesamt ist in einer Packung Fludarabin Accord eine Durchstechflasche enthalten. Bei GKV-Kosten von 111,64 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 50 mg GKV-Kosten in Höhe von 111,64 €. Pro Anwendung sind 57 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 2 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 223,28 €.

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Liso-Cel werden 6 Durchstechflaschen, also 6 Packungen Fludarabin Accord 50 mg benötigt.

- 57 mg Verbrauch pro Gabe / 50 mg pro Durchstechflasche = 2 Durchstechflaschen à 50 mg pro Gabe
- (3 Behandlungstage x 2 Durchstechflaschen à 50 mg) / 1 Durchstechflasche à 50 mg pro Packung $\hat{=}$ 6 Packungen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Axicabtagen-Ciloleucel werden ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die LDC sowie die gemäß Hilfstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen veranschlagt. Die Kosten für die empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin) sind hingegen im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel abgegolten.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid

Cyclophosphamid zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 950 mg i.v. (500 mg/m² KOF; Annahme einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m²) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung Endoxan mit 2 Durchstechflaschen à 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt

werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 50 mg. Insgesamt sind in einer Packung Endoxan 6 Durchstechflaschen enthalten. Bei GKV-Kosten von 71,47 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 500 mg GKV-Kosten in Höhe von 11,91 €. Pro Anwendung sind 950 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 2 Durchstechflaschen à 500 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 23,82 €.

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Axicabtagen-Ciloleucel werden im Jahr 6 Durchstechflaschen, also eine Packung Endoxan 6 x 500 mg benötigt.

- 950 mg Verbrauch pro Gabe / 500 mg pro Durchstechflasche = 2 Durchstechflaschen à 500 mg pro Gabe
- (3 Behandlungstage x 2 Durchstechflaschen à 500 mg) / 6 Durchstechflaschen à 500 mg pro Packung \cong 1 Packung

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin

Fludarabin zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 57 mg i.v. (30 mg/m² KOF; Annahme einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m²) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung Fludarabin Accord mit 2 Durchstechflaschen à 50 mg Fludarabinphosphat Infusionslösungskonzentrat zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 43 mg. Insgesamt ist in einer Packung Fludarabin Accord eine Durchstechflasche enthalten. Bei GKV-Kosten von 111,64 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 50 mg GKV-Kosten in Höhe von 111,64 €. Pro Anwendung sind 57 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 2 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 223,28 €.

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Axicabtagen-Ciloleucel werden 6 Durchstechflaschen, also 6 Packungen Fludarabin Accord 50 mg benötigt.

- 57 mg Verbrauch pro Gabe / 50 mg pro Durchstechflasche = 2 Durchstechflaschen à 50 mg pro Gabe
- (3 Behandlungstage x 2 Durchstechflaschen à 50 mg) / 1 Durchstechflasche à 50 mg pro Packung \cong 6 Packungen

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Tisagenlecleucel werden ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die LDC sowie die gemäß Hilfstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen veranschlagt. Die Kosten für die empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin) sind hingegen im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Tisagenlecleucel abgegolten.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid

Cyclophosphamid zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 475 mg i.v. (250 mg/m² KOF; Annahme einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m²) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung Endoxan mit 3 Durchstechflaschen à 200mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 125 mg. Insgesamt sind in einer Packung Endoxan 10 Durchstechflaschen enthalten. Bei GKV-Kosten von 56,67 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 200 mg GKV-Kosten in Höhe von 5,67 €. Pro Anwendung sind 475 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 3 Durchstechflaschen à 200 mg Cyclophosphamid benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 17,01 €.

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Tisagenlecleucel werden 9 Durchstechflaschen, also eine Packung Endoxan 10 x 200 mg benötigt.

- 475 mg Verbrauch pro Gabe / 200 mg pro Durchstechflasche = 3 Durchstechflaschen à 200 mg pro Gabe
- (3 Behandlungstage x 3 Durchstechflaschen à 200 mg) / 10 Durchstechflaschen à 200 mg pro Packung $\hat{=}$ 1 Packung

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin

Fludarabin zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 47,5 mg i.v. (25 mg/m² KOF; Annahme einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m²) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung Fludarabin Accord mit einer Durchstechflasche à 50 mg Fludarabinphosphat Infusionslösungskonzentrat zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 2,5 mg. Insgesamt ist in einer Packung Fludarabin Accord eine Durchstechflasche à 50 mg enthalten. Bei GKV-Kosten von 111,64 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 50 mg GKV-Kosten in Höhe von 111,64 €. Pro Anwendung sind 47,5 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs wird somit eine Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 111,64 €.

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Tisagenlecleucel werden 3 Durchstechflaschen, also 3 Packungen Fludarabin Accord 50 mg benötigt.

- 47,5 mg Verbrauch pro Gabe / 50 mg pro Durchstechflasche = 1 Durchstechflasche à 50 mg pro Gabe
- (3 Behandlungstage x 1 Durchstechflasche à 50 mg) / 1 Durchstechflasche à 50 mg pro Packung $\hat{=}$ 3 Packungen

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Die Kosten zusätzlich notwendiger und sonstiger GKV-Leistungen der im AWG verfügbaren konventionellen, palliativen Therapieoptionen sind patientenindividuell unterschiedlich. Eine vollständige Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist einer Excel-Tabelle zu entnehmen (BMS 2022b).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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			
<i>Liso-Cel</i>			
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF i.v.	56,67 €
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	669,84 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i> <i>Cyclophosphamid:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	243,00 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung</i> <i>Fludarabin:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	243,00 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>			
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta [®] , Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion	- Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid. 500 mg/m ² KOF i.v.	71,47 €
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	669,84 €
	- Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.	<i>Sonstige GKV-Leistung Cyclophosphamid:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	243,00 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung Fludarabin:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	243,00 €

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
<i>Tisagenlecleucel</i>			
Tisagenlecleucel (Kymriah®, Novartis Pharma GmbH), PZN 14188467, Infusionsdispersion	Behandlung von: - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie;	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 250 mg/m ² KOF i.v.	56,67 €
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin i.v. 25 mg/m ² KOF i.v.	334,92 €
	- Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	<i>Sonstige GKV-Leistung bei Cyclophosphamid:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	243,00 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung bei Fludarabin:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	243,00 €

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
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>			
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL <ul style="list-style-type: none"> - bei Rezidiv nach autoSZT und Ansprechen auf Salvage-Therapie, oder - ab zweiter Therapielinie ohne vorherige autoSZT und mit sehr hohem Rezidivrisiko sowie einem Ansprechen nach einer Salvage-Therapie mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung, oder - bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war und die nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. 	Keine zusätzlichen und/oder sonstigen GKV-Leistungen.	-
<i>Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe</i>			
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.		

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
<p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; bzw.: Beziehungsweise; Co.: Compagnie; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; i.v.: Intravenös; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; KOF: Körperoberfläche; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; mg: Milligramm; m²: Quadratmeter; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PZN: Pharmazentralnummer.</p> <p>Quellen: Accord Healthcare 2019; Baxter Oncology 2021; BMS 2022b; BMS 2022a; G-BA 2020d; Kite Pharma 2022; Novartis 2022</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: 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. Patienten-gruppe	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					
<i>Liso-Cel</i>					
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi [®] , Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	345.000,00 €	726,51 €	486,00 €	346.212,51 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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 €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>					
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. 	282.000,00 €	741,31 €	486,00 €	283.227,31 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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 €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
<i>Tisagenlecleucel</i>					
Tisagenlecleucel (Kymriah [®] , Novartis Pharma GmbH), PZN 14188467, Infusionsdispersion	Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie; - Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 	265.000,00 €	391,59 €	486,00 €	265.877,59 €
<i>Allogene Stammzelltransplantation</i>					
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL <ul style="list-style-type: none"> - bei Rezidiv nach autoSZT und Ansprechen auf Salvage-Therapie, oder - ab zweiter Therapielinie ohne 	61.504,12 € – 123.095,49 €	-	-	61.504,12 € – 123.095,49 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	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 €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
	<p>vorherige autoSZT und mit sehr hohem Rezidivrisiko sowie einem An-sprechen nach einer Salvage-Therapie mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung, oder</p> <p>- bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war und die nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.</p>				
<i>Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe</i>					
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.				
<p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; bzw.: Beziehungsweise; Co.: Compagnie; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PZN: Pharmazentralnummer.</p> <p>Quellen: GKV-Spitzenverband 2022; InEK 2022; Lauer-Fischer 2022</p>					

Tabelle 3-16 zeigt die Jahrestherapiekosten pro Patient für Liso-Cel sowie für die zVT. Dabei werden sowohl die jährlich anfallenden Arzneimittelkosten als auch die Kosten für zusätzlich notwendige sowie sonstige GKV-Leistungen dargestellt. Die Berechnung erfolgte in Microsoft® Excel (BMS 2022b).

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Basierend auf den in Abschnitt 3.3.2 ermittelten Angaben zum Jahresverbrauch belaufen sich die Arzneimittelkosten für Liso-Cel auf einmalig 345.000,00 €. Zudem müssen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Kosten in Höhe von 726,51 € pro Patient berücksichtigt werden. Für sonstige GKV-Leistungen fallen pro Patient Kosten in Höhe von 486,00 € an.

Daraus ergeben sich für die Behandlung mit Liso-Cel einmalig GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt 346.212,51 € pro Patient im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine weiteren Kosten an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Basierend auf den in Abschnitt 3.3.2 ermittelten Angaben zum Jahresverbrauch belaufen sich die Arzneimittelkosten für Axicabtagen-Ciloleucel auf einmalig 282.000,00 €. Zudem müssen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Kosten in Höhe von 741,31 € pro Patient berücksichtigt werden. Für sonstige GKV-Leistungen fallen pro Patient Kosten in Höhe von 486,00 € an.

Daraus ergeben sich für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel einmalig GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt 283.227,31 € pro Patient im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine weiteren Kosten an.

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Basierend auf den in Abschnitt 3.3.2 ermittelten Angaben zum Jahresverbrauch belaufen sich die Arzneimittelkosten für Tisagenlecleucel auf einmalig 265.000,00 €. Zudem müssen für zusätzlich notwendige Leistungen Kosten in Höhe von 391,59 € pro Patient berücksichtigt werden. Für sonstige GKV-Leistungen fallen pro Patient Kosten in Höhe von 486,00 € an.

Daraus ergeben sich für die Behandlung mit Tisagenlecleucel einmalig GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt 265.877,59 € pro Patient im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine weiteren Kosten an.

Allogene Stammzelltransplantation

Basierend auf den in Abschnitt 3.3.2 ermittelten Angaben zum Jahresverbrauch und der daraus resultierenden benötigten Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr belaufen sich die GKV-Jahrestherapiekosten für eine alloSZT auf einmalig 61.504,12 € bis 123.095,49 € pro Patient im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine weiteren Kosten an.

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Die Jahrestherapiekosten der im AWG verfügbaren konventionellen, palliativen Therapieoptionen sind patientenindividuell unterschiedlich. Eine vollständige Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist einer Excel-Tabelle zu entnehmen (BMS 2022b).

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.

Liso-Cel ist indiziert für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Die ermittelte GKV-Zielpopulation von Liso-Cel in diesem AWG umfasst 1.415 bis 1.981 Patienten (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4).

Mit Liso-Cel steht eine CAR-T-Zelltherapie mit kurativem Potential für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung. Im Vergleich zu den anderen bereits zugelassenen CAR-T-Zellprodukten besteht Liso-Cel aus einer definierten Zusammensetzung aus CD8-positiven und CD4-positiven CAR-T-Zellen. Damit wird die Produktvariabilität reduziert. Liso-Cel ist zudem die erste CAR-T-Zelltherapie, die spezifisch für die Behandlung von Patienten mit FL3B zugelassen ist. Zusammenfassend führt die Anwendung von Liso-Cel bei der Mehrheit der Patienten zu einem schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechen, was zu einem erheblich verlängerten Gesamtüberleben im Vergleich zu konventionellen Therapien führt. Die in Modul 4 dargestellten Daten sowie weitere Publikationen (Maloney 2020; Maloney 2021), weisen darauf hin, dass Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel eine bessere Wirksamkeit bei einem vergleichbaren Sicherheitsprofil und gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel eine bessere Gesamtsicherheit bei einer vergleichbaren Wirksamkeit aufweist.

Liso-Cel stellt somit eine vielversprechende und relevante Therapieoption mit sehr gutem Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil für erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie dar. Liso-Cel kann dabei die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Indikation erfüllen und kommt dabei auch für Patientenpopulationen mit weniger verbreiteten NHL-Subtypen, älteren Patienten sowie spezifischen Hochrisikopatienten bzw.

Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren infrage. Vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der bisher schlechten Prognose dieser Patienten, bietet Liso-Cel damit einen bisher nicht erreichten Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL (einschließlich DLBCL NOS, HGBL, tFL, weitere tiNHL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (siehe Abschnitt 3.2.2)). Über eine systematische Literaturrecherche identifizierte Publikationen und Expertengespräche bestätigen diese Schlussfolgerung (IQVIA 2021a, 2021b, 2022). Es liegen keine Primärdaten zu den Versorgungsanteilen von Liso-Cel in der GKV-Zielpopulation vor. Grundsätzlich kommen alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Liso-Cel in Betracht, solange keine Kontraindikationen vorliegen. Zudem ist Liso-Cel gemäß Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt (BMS 2022a).

Kontraindikation

Gemäß Fachinformation von Liso-Cel ist als Kontraindikation eine mögliche Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder der sonstigen Inhaltsstoffe (Cryosstor CS10, Natriumchlorid, Natriumgluconat, Natriumacetat-Trihydrat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Humanalbumin, N-Acetyl-DL-Tryptophan, Octansäure) zu berücksichtigen (BMS 2022a). Ebenfalls sind Kontraindikationen der LDC mit Fludarabin oder Cyclophosphamid zu berücksichtigen. Es liegen keine Daten zu den Anteilen an Patienten, für die eine Kontraindikation zu berücksichtigen wäre, vor, weshalb die ermittelte GKV-Zielpopulation nicht durch Kontraindikationen eingeschränkt wird.

Therapieabbrüche

Da die Anwendung von Liso-Cel als einmalige Infusion erfolgt, sind Therapieabbrüche bei der Ermittlung der Versorgungsanteile nicht zu berücksichtigen.

Patientenpräferenzen

Zudem können Präferenzen des Patienten oder des Arztes bezüglich einer Therapieoption Einfluss auf die GKV-Versorgungsanteile haben. Da derzeit keine Daten zu Patienten- und Arztpräferenzen vorliegen, ist ein Einbezug dieser in die Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

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

Aufgrund der Neuartigkeit des Behandlungsansatzes im AWG ist keine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich.

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.

Alle Angaben und Berechnungen basieren auf den jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen von Liso-Cel sowie auf den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigsten und wirtschaftlichsten Packungen der zVT. Alle verwendeten Preis- und Produktinformationen basieren auf den in der Lauer-Taxe verfügbaren Informationen mit Stand 15.06.2022 sowie auf dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) Fallpauschalen-Katalog 2022. Als weitere Grundlagen für Preisinformationen wurde die aktuelle Hilfstaxe Anlage 3 zur Preisbildung für parenterale Lösungen des GKV-Spitzenverbandes herangezogen.

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. Accord Healthcare B.V. (Accord Healthcare) 2019. *Fachinformation Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung: Stand: März 2019.* Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/104995.pdf, abgerufen am: 01.08.2022.
2. AOK 2018. *Vergütungssätze für Leistungen im Bereich Transplantation: Stand: Januar 2018.* Verfügbar unter: <https://www.aok->

gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/krankenhaus/transplantation/fin_transplantati
on_verguetungssaetze_2018.pdf, abgerufen am: 01.08.2022.

3. Baxter Oncology GmbH (Baxter Oncology) 2021. *Fachinformation Endoxan: Stand März 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022a. *Fachinformation Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®): Stand: 04.2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022b. *Excel-Datei: Berechnung der Jahrestherapiekosten von Liso-Cel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie*.
6. Bundesärztekammer 2019. *Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen, Erste Fortschreibung*. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/RL/2019-03-15_Bek_RiLi_Haematop_Online_FINAL.pdf, abgerufen am: 15.06.2022.
7. Celgene Corporation 2020. *Clinical Study Report TRANSCEND-NHL-001 (017001) - JCAR017 (lisocabtagene maraleucel) - A PHASE 1, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF JCAR017, CD19-TARGETED CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T CELLS, FOR RELAPSED AND REFRACTORY (R/R) B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL) JCAR017 - 017001*. Data on file.
8. Celgene Corporation 2021. *Clinical Study Report JCAR017-BCM-001 - A PHASE 2, SINGLE-ARM, MULTI-COHORT, MULTI-CENTER TRIAL TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH AGGRESSIVE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (TRANSCEND WORLD) JCAR017-BCM-001*. Data on file.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: Juli 2022*. ICD10: C83.3. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>, abgerufen am: 01.08.2022.
10. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1989. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916*. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 5 (5), S. 303-11; discussion 312-3.
11. 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: Vom 2. Mai 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-299-Z (2020-B-299-z)*

Lisocabtagen-Maraleucel zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms. Data on file.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-004* Korrespondenz. Data on file.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020c. *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 Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom): Vom 17. September 2020.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCCL_D-530_TrG.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020d. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen: Vom 16. Februar 2020.* Verfügbar unter: www.g-ba.de, abgerufen am: 06.07.2022.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-299-Z (2020-B-004) Lisocabtagen-Maraleucel zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms.* Data on file.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *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 Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten): Vom 5. August 2021.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien): Vom 16. Juni 2022.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_TrG.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
19. GKV-Spitzenverband 2022. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 01. März 2022.* Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrag

- e/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
20. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2022. *Fallpauschalen-Katalog 2022*. Verfügbar unter: www.g-drg.de, abgerufen am: 06.07.2022.
 21. IQVIA COMMERCIAL GMBH & CO. OHG (IQVIA) 2021a. *KOL Interviews - CAR T cell therapy in relapsed/refractory aggressive B cell Non-Hodgkin lymphoma. Final Report*. Vertraulich.
 22. IQVIA COMMERCIAL GMBH & CO. OHG (IQVIA) 2021b. *Systematic Literature Review - CAR T cell treatment in relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphomas. Final Report*. Vertraulich.
 23. IQVIA COMMERCIAL GMBH & CO. OHG (IQVIA) 2022. *Systematic Literature Review - CAR T cell treatment in relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphomas. Final Report. Amendment*. Vertraulich.
 24. IQWiG 2017. *IQWiG-Berichte – Nr. 501: Nivolumab (klassisches Hodgkin-Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V- Version 1.0*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1766/2017-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-2017-01-01-D-267.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
 25. IQWiG 2019. *IQWiG-Berichte – Nr. 716: Axicabtagen-Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Dossierbewertung 29.01.2019 1.0 Auftrag: G18-19 Version: Stand: I*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2749/2018-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
 26. Kammer 35 Sozialgericht Hamburg 2013. *Urteil Sozialgericht - Übernahme der Kosten einer stationären Behandlung für eine allogene Stammzelltransplantation. 2013*.
 27. Kite Pharma EU B.V. (Kite Pharma) 2022. *Fachinformation YESCARTA®: Stand: Juni 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
 28. Lauer-Fischer 2022. *Lauer-Taxe*. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 15.06.2022.
 29. Maloney D. G., Kuruvilla J., Fox C. P. et al. 2020. *Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) Vs Axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) and Tisagenlecleucel in Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL)*. Blood. Conference: 62nd ASH Annual Meeting. 136 (Suppl. 1), S. 18–19.
 30. Maloney D. G., Kuruvilla J., Liu F. F. et al. 2021. *Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B cell lymphoma*. Journal of Hematology and Oncology 14 (1), S. -.
 31. Novartis Europharm Limited (Novartis) 2022. *Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen: Stand: April 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.

32. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. *Mikrozensus 2013 – 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>, abgerufen am: 15.06.2022.
33. Universitätsklinikum Ulm 2022. *aDRG Entgelttarif für das Universitätsklinikum Ulm*. Verfügbar unter: https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/01_Patienten-Besucher/Downloads/DRg_und_PEPP_Entgelttarif/2022_06_30_DRG-Entgelttarif.pdf, abgerufen am: 15.06.2022.

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 nachfolgenden Informationen sind der Fachinformation von Liso-Cel (Breyanzi[®]) entnommen (BMS 2022).

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

Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und in der Anwendung von Breyanzi[®] und im Management von Patienten, die mit Breyanzi[®] behandelt werden, geschult ist.

Anforderungen an die Infrastruktur

Breyanzi[®] muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Vor der Infusion von Breyanzi[®] muss pro Patient mindestens eine Dosis Tocilizumab zur Anwendung bei Auftreten eines CRS sowie eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortages catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Breyanzi[®] ist nur zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen aus einer oder mehreren Durchstechflaschen enthält. Die Zieldosis beträgt 100×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positive- und CD4-positive-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positive T-Zellen. Weitere

Hinweise zur Dosierung sind dem beiliegenden Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for Infusion Certificate, RfIC) zu entnehmen.

Die Verfügbarkeit von Breyanzi[®] muss vor Beginn der LDC bestätigt werden.

Die Patienten sollten vor der Verabreichung der LDC und vor der Verabreichung von Breyanzi[®] nochmals klinisch untersucht werden, um sicherzustellen, dass keine Gründe für eine Verzögerung der Therapie vorliegen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, LDC)

Die LDC, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m² /Tag und Fludarabin 30 mg/m² /Tag, wird über 3 Tage i.v. verabreicht. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid.

Breyanzi[®] ist 2 bis 7 Tage nach Abschluss der LDC zu verabreichen. Bei einer Verzögerung von mehr als 2 Wochen zwischen dem Abschluss der LDC und der Infusion von Breyanzi[®] sollte der Patient vor der Infusion erneut mit einer LDC behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Prämedikation

Um das Risiko von Infusionsreaktionen zu minimieren, ist der Patient etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Breyanzi[®] mit Paracetamol und Diphenhydramin (25 – 50 mg i.v. oder oral) oder einem anderen H1-Antihistaminikum vorzubehandeln. Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da die Anwendung die Aktivität von Breyanzi[®] beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten in der ersten Woche nach der Infusion zwei bis dreimal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollten bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder von neurologischen Ereignissen eine stationäre Behandlung in Erwägung ziehen.
- Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV)

Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor. Ein Screening auf HIV-, aktive HBV- und aktive HCV-Infektion muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden. Leukapherese-Material von Patienten mit aktiver HIV- oder aktiver HCV-Infektion wird für die Herstellung nicht akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) vor.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Breyanzi[®] darf nur intravenös angewendet werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Für ausführliche Anweisungen bezüglich Zubereitung, versehentlicher Exposition und Entsorgung von Breyanzi[®] siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Zubereitung von Breyanzi[®]

Vor dem Auftauen der Durchstechflaschen muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter, Umkarton und auf dem RfIC bestätigt werden. Die Durchstechflaschen dürfen nicht aus den Umkartons entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen. Das Unternehmen muss unverzüglich kontaktiert werden, falls es Abweichungen zwischen den Etiketten und den Patientenidentifikatoren gibt.

Anwendung

- Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab oder – in dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittelagentur aufgeführt ist, nicht verfügbar

ist – geeignete alternative Behandlungen und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Genesungsphase bereitstehen.

- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Spritzenetikett, das auf dem jeweiligen RfIC zu finden ist, übereinstimmt.
- Sobald die Komponenten von Breyanzi[®] in die Spritzen aufgezogen worden sind, hat die Verabreichung so schnell wie möglich zu erfolgen. Die Gesamtzeit von der Entnahme aus der Gefrierlagerung bis zur Verabreichung an den Patienten darf 2 Stunden nicht überschreiten.

Die vollständigen Einzelheiten des Verabreichungsvorgangs sind Abschnitt 6.6 der Fachinformation zu entnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Gegenanzeigen der LDC müssen berücksichtigt werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Vorschriften zur Rückverfolgbarkeit eines zellbasierten Arzneimittels für neuartige Therapien müssen angewendet werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Breyanzi[®] ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden. Wenn die Patientenidentifikatoren auf den Umkartons, den Durchstechflaschen und dem RfIC nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen, darf Breyanzi[®] nicht angewendet werden.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Breyanzi[®]-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn einer der folgenden Befunde bei einem Patienten vorliegt:

- Nicht abgeklungene, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie), einschließlich jener, die nach vorangegangener Chemotherapie aufgetreten sind
- Aktive, nicht kontrollierte Infektionen oder entzündliche Erkrankungen
- Aktive GVHD.

Für den Fall einer Verzögerung der Breyanzi[®]-Infusion siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden

Mit Breyanzi[®] behandelte Patienten sollen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden.

Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Breyanzi[®] bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphom vor. Es liegt begrenzte klinische Erfahrung zur Anwendung von Breyanzi[®] bei sekundärem ZNS-Lymphom vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Vorangegangene Behandlung mit einer Anti-CD19-Therapie

Es liegt begrenzte klinische Erfahrung mit Breyanzi[®] bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Nach der Infusion von Breyanzi[®] kann ein CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, auftreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 5 Tage (Spanne: 1 bis 14 Tage). Weniger als die Hälfte aller mit Breyanzi[®] behandelten Patienten entwickelten ein CRS beliebigen Grades (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

In klinischen Studien war eine hohe Tumorlast vor der Breyanzi[®]-Infusion mit einer höheren CRS-Inzidenz assoziiert. Zur Behandlung eines CRS nach der Infusion von Breyanzi[®] wurden Tocilizumab und/oder ein Kortikosteroid angewendet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überwachung und Management des CRS

Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden. Die Patienten sollten hinsichtlich anderer Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden.

Vor der Infusion von Breyanzi[®] muss mindestens eine Dosis Tocilizumab pro Patient am Behandlungszentrum zur Verfügung stehen. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS haben. Die Patienten sollten in der ersten Woche nach der Infusion von Breyanzi[®] 2- bis 3-mal am qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich

einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten sollten und sollten umgehend behandelt werden.

Bei dem ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit supportiven Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden gemäß Tabelle 3-17 eingeleitet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden expandiert Breyanzi® weiter (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten, bei denen ein CRS auftritt, ist die Herz- und Organfunktion bis zum Abklingen der Symptome engmaschig zu überwachen. Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine supportive Therapie in Erwägung zu ziehen.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patienten mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechenden CRS in Erwägung zu ziehen. Die Behandlung von HLH/MAS sollte gemäß den Leitlinien der jeweiligen Behandlungseinrichtung erfolgen. Bei Verdacht auf eine NT zeitgleich mit dem Auftreten des CRS erfolgt die Gabe von:

- Kortikosteroiden entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des CRS und der NT in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18;
- Tocilizumab entsprechend dem CRS-Schweregrad in Tabelle 3-17;
- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der NT in Tabelle 3-18.

Tabelle 3-17: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS

CRS-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide ^b
Schweregrad 1 Fieber	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg) in Betracht ziehen.	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 24 Stunden in Betracht ziehen.
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf unter 40 % FiO ₂ (inspiratorische Sauerstofffraktion) oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2.	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12–24 Stunden in Betracht ziehen. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12–24 Stunden verabreichen.

CRS-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide ^b
	Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, Anwendung von Tocilizumab wiederholen und Dosis und Häufigkeit von Dexamethason eskalieren (10–20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden). Tritt keine Besserung ein oder zeigt sich weiterhin eine rasche Progression, Dexamethason maximieren, bei Bedarf zu hochdosiertem Methylprednisolon 2 mg/kg wechseln. Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen. 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt nicht überschreiten.	
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO ₂ , oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4.	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Maschinelle Beatmung oder kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg).	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des CRS, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	
<p>a: Lee 2014</p> <p>b: Wenn eine Kortikosteroid-Behandlung begonnen wird, ist diese mit mindestens 3 Dosen fortzusetzen oder so lange, bis sich die Symptome vollständig zurückgebildet haben. Ein Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung ist zu erwägen.</p> <p>Abkürzungen: CVVHD: Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fraction of inspired oxygen); g: Gramm; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm.</p>		

Neurologische Nebenwirkungen

Nach der Behandlung mit Breyanzi[®] traten NT auf, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, einschließlich gleichzeitig mit einem CRS, nach dem Abklingen eines CRS oder ohne CRS. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 9 Tage (Spanne: 1 bis 66 Tage). Die häufigsten neurologischen Symptome waren Enzephalopathie, Tremor, Aphasie, Delirium, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten

Die Patienten sollten während der ersten Woche nach der Infusion 2- bis 3-mal im qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome einer NT überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome einer NT auftreten sollten, und sollten umgehend behandelt werden.

Wenn eine NT vermutet wird, ist diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-18 zu behandeln. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen, einschließlich vaskulärer Ereignisse, sollen ausgeschlossen werden. Eine intensivmedizinische supportive Therapie sollte für schwere oder lebensbedrohliche NT bereitgestellt werden.

Bei Verdacht eines CRS zeitgleich mit dem Auftreten einer NT erfolgt die Gabe von:

- Kortikosteroiden entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des CRS und der NT in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18;
- Tocilizumab entsprechend dem CRS-Schweregrad in Tabelle 3-17;
- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der NT in Tabelle 3-18.

Tabelle 3-18: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei neurologischer Toxizität (NT)

Schweregrad der NT^a	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 1	Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion beobachten. Wenn weniger als 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden für 2–3 Tage.
Schweregrad 2	Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden für 2–3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen. Bei einer Kortikosteroidexposition von insgesamt mehr als 3 Tagen ein Ausschleichen in Betracht ziehen. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die NT verschlimmert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen. Wenn nach weiteren 24 Stunden noch keine Besserung eintritt, die Symptome rasch fortschreiten oder lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, Verabreichung von Methylprednisolon (2 mg/kg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Gaben pro Tag; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen).

Schweregrad der NT ^a	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 3	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Behandlung mit Dexamethason 10 bis 20 mg i.v. alle 8 bis 12 Stunden. Kortikosteroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die NT verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosis und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 – 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m² geben.</p>
Schweregrad 4	<p>Behandlung mit nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich NT verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosierung und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 – 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m² geben.</p>
<p>a: Kriterien der NCI CTCAE V.4.03 zur Einstufung von neurologischen Toxizitäten. Abkürzungen: g: Gramm; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; NT: Neurologischen Toxizität.</p>	

Infektionen und febrile Neutropenie

Breyanzi[®] soll Patienten mit klinisch signifikanten aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen nicht verabreicht werden. Nach Anwendung dieses Arzneimittels traten schwere – auch lebensbedrohliche oder tödliche – Infektionen auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten vor und nach der Anwendung auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antimikrobiotika sind gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung zu verabreichen.

Nach der Behandlung mit Breyanzi[®] wurde febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), die mit einem CRS einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie ist auf eine Infektion zu untersuchen und je nach medizinischer Indikation mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen supportiven Maßnahmen zu behandeln.

Virusreaktivierung

Bei immunsupprimierten Patienten kann es zur Virusreaktivierung (z. B. HBV, humanes Herpesvirus 6 [HHV-6]) kommen. Manifestationen einer Virusreaktivierung können die Diagnose und eine angemessene Behandlung von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen erschweren und verzögern. Es sollten geeignete diagnostische Maßnahmen

ergriffen werden, um diese Manifestationen von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen unterscheiden zu können. Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Therapien behandelt werden, kann eine HBV-Reaktivierung auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann. Bei Patienten mit HBV-Infektion in der Vorgeschichte wird eine prophylaktische antivirale Suppressionstherapie empfohlen, um eine HBV-Reaktivierung während und nach der Breyanzi[®]-Therapie zu verhindern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Serologische Tests

Ein Screening auf HBV, HCV und HIV ist vor der Entnahme der Zellen zur Herstellung des Arzneimittels durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Länger anhaltende Zytopenien

Nach der LDC und der Behandlung mit Breyanzi[®] können bei den Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das Blutbild sollte vor und nach der Verabreichung von Breyanzi[®] überwacht werden. Länger andauernde Zytopenien sind entsprechend den klinischen Leitlinien zu behandeln.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Breyanzi[®] behandelt werden, können eine B-Zell-Aplasie und eine daraus resultierende Hypogammaglobulinämie auftreten. Eine Hypogammaglobulinämie wurde bei Patienten, die mit Breyanzi[®] behandelt wurden, sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Immunglobulinspiegel sollten nach der Behandlung mit Breyanzi[®] überwacht und gemäß den klinischen Leitlinien behandelt werden, einschließlich Vorkehrungen gegen Infektionen, Antibiotikaphylaxe und/oder Immunglobulin-Substitutionstherapie.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Breyanzi[®] behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Tumorproben zu Untersuchungszwecken zu erhalten.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Ein TLS kann bei Patienten, die CAR-T-Therapien erhalten, auftreten. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurespiegeln oder einer hohen Tumorlast vor der Infusion von Breyanzi[®] Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sind zu überwachen und entsprechend den klinischen Leitlinien zu behandeln.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Infusion von Breyanzi® können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid zurückzuführen sein.

Wechselwirkungen mit serologischen Tests

HIV und der zur Herstellung von Breyanzi® verwendete lentivirale Vektor weisen wenige, kurze Abschnitte von identischem Erbmateriale (Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid, RNA)) auf. Daher können einige kommerzielle HIV-Nukleinsäuretests bei Patienten, die Breyanzi® erhalten haben, zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Patienten, die eine Breyanzi®-Therapie erhalten haben, sollten nicht mit einem Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR)-basierten Assay auf HIV getestet werden.

Vorherige Stammzelltransplantation (GVHD)

Wegen des potenziellen Risikos, dass Breyanzi® eine GVHD verschlechtert, wird nicht empfohlen, dass Patienten, die nach einer alloSST an einer aktiven oder chronischen GVHD leiden, eine Behandlung mit Breyanzi® erhalten.

Langzeitnachbeobachtung

Es wird erwartet, dass die Patienten in ein Register aufgenommen werden und über das Register an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um weitere Erkenntnisse über die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi® zu ermöglichen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 12,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mmol (oder 6,5 mg) Kalium pro Durchstechflasche. Dies ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät zu berücksichtigen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt.

Monoklonale Antikörper, die gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor) gerichtet sind (Anti-EGFR-mAbs)

Die langfristige Persistenz von CAR-T-Zellen könnte durch die anschließende Anwendung von Anti-EGFR-mAbs beeinflusst werden, doch liegen derzeit keine klinischen Daten vor.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Breyanzi®-Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird für

mindestens 6 Wochen vor Beginn der LDC, während der Behandlung und bis zur Erholung des Immunsystems nach der Behandlung nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Breyanzi[®]-Therapie muss bei gebärfähigen Frauen der Schwangerschaftsstatus mithilfe eines Schwangerschaftstests erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit einer zuverlässigen Empfängnisverhütung bei Patienten, die eine LDC erhalten, sind den Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid zu entnehmen.

Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Breyanzi[®] abzugeben.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Liso-Cel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Verabreichung an eine Schwangere für den Fötus schädlich sein kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Es ist nicht bekannt, ob Liso-Cel potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, falls sie die Plazenta passieren, zu einer Schädigung des Fötus, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Breyanzi[®] bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Breyanzi[®]-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Breyanzi[®] behandelt worden sind, sollte die Untersuchung der Immunglobulinspiegel und der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Liso-Cel in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergeht. Stillende Frauen sollten über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Liso-Cel auf die Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Breyanzi[®] kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund des Potenzials von Breyanzi[®] für neurologische Ereignisse, u. a. veränderter Gemütszustand oder Krampfanfälle, sollten Patienten, die

Breyanzi[®] erhalten, nach der Infusion von Breyanzi[®] mindestens 8 Wochen lang vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Breyanzi[®] muss in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ($\leq -130^{\circ}\text{C}$) tiefgekühlt aufbewahrt und transportiert werden und tiefgekühlt bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Behandlung des Patienten zur Verfügung stehen.

Nach dem Auftauen nicht wieder einfrieren. Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 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.

Es handelt sich bei Liso-Cel um ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (EMA 2022b).

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 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.

Der European Public Assessment Report (EPAR) enthält keinen Anhang IV (EMA 2022b). Es bestehen somit keine weiteren Anforderungen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 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.

In der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) werden die in Tabelle 3-19 dargestellten Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben (EMA 2022a).

Tabelle 3-19: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 3:</p> <p>Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4:</p> <p>Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe und Patienten</p> <p>Programm für die kontrollierte Distribution</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Gezielter Nachverfolgungsfragebogen</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)</p>
Neurologische Toxizität (NT)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.7 sowie Aufnahme in die Gebrauchsanweisung Abschnitt 2 und 3:</p> <p>Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Gezielter Nachverfolgungsfragebogen</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4:</p> <p>Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe und Patienten</p> <p>Programm für die kontrollierte Distribution</p>	<p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)</p>
Infektionen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2:</p> <p>Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4:</p> <p>Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)</p> <p>Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>
Hypogammaglobulinämie	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4:</p> <p>Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4:</p> <p>Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Makrophagen-Aktivierungssyndrom / hämophagozytische Lymphohistiozytose	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4:</p> <p>Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8:</p> <p>Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>In der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) als Teil des Zytokin-Freisetzungssyndrom-Spektrums betrachtet</p>
Tumorlysesyndrom (TLS)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4:</p> <p>Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)</p>
Zytopenie einschließlich Knochenmarkversagen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2:</p> <p>Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4:</p> <p>Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)</p> <p>Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Autoimmun- Erkrankungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten: Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Verschlechterung der Graft-versus-Host- Krankheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten: In der Kategorie „andere unerwünschte Ereignisse, die in kausalem Zusammenhang mit der Liso-Cel- Behandlung stehen“ in der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) eingeschlossen.
Sekundäre Malignome / Insertionsonkogenese	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Gezielter Nachverfolgungsfragebogen Zusätzliche Pharmakovigilanz- Aktivitäten: Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001) Transgene-Assay-Test-Service von sekundären Malignomen ggf. mit Analyse der Insertionsstelle

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Hirnödem	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Gezielter Nachverfolgungsfragebogen (als Teil der Neurotoxizität)</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: In der Kategorie „Neurotoxizität, die in kausalem Zusammenhang mit der Liso-Cel-Behandlung steht“ in der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) eingeschlossen.</p>
Entstehung replikationsfähiger Lentiviren	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>
Immunogenität	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 3: Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8: Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p> <p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine</p>

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Übertragung von Infektionskrankheiten	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 6.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und Etikettierung Abschnitt 10:</p> <p>Hinweise zum Gebrauch</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Verringerte Lebensfähigkeit von Liso-Cel durch unsachgemäßen Gebrauch	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 5 und Etikettierung Abschnitt 9:</p> <p>Hinweise zum Gebrauch</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe und Patienten</p> <p>Programm für die kontrollierte Distribution</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheits- bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehlende Informationen		
Auswirkungen auf Schwangerschaft und Laktation	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) zu Schwangerschaftsereignissen Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Langzeitsicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Sicherheit bei Patienten < 18 Jahre	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten \geq 75 Jahre	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)
Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; Liso-Cel/JCAR017: Lisocabtagen maraleucel; NT: Neurologische Toxizität; TLS: Tumorlysesyndrom. Quelle: EMA 2022a		

Als zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung wird der Zulassungsinhaber die im Folgenden beschriebenen Aktivitäten durchführen (BMS 2022).

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums gemäß dem Programm für die kontrollierte Distribution

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass die Krankenhäuser und ihre zugehörigen Einrichtungen, die Breyanzi[®] abgeben, gemäß dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Distribution qualifiziert sind, indem:

- vor der Infusion von Breyanzi[®] der unmittelbare Zugang zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient am Zentrum sichergestellt wird. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis auch Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt werden, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS im Behandlungszentrum zur Verfügung stehen.
- das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das entsprechende Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

Schulungsprogramm

Vor der Markteinführung von Breyanzi[®] in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

Sämtliches medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Breyanzi[®] verschreibt, abgibt und verabreicht, soll einen Leitfaden für medizinisches Fachpersonal erhalten, mit Informationen über:

- die Identifizierung eines CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen;
- die Behandlung eines CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen;
- die angemessene Überwachung eines CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen;
- die Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten;
- die Sicherstellung des unmittelbaren Zugangs am Zentrum zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient vor der Infusion von Breyanzi[®]. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis auch Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt werden, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des CRS im Behandlungszentrum zur Verfügung stehen.
- die Kontaktdaten für die Untersuchung von Tumorproben nach dem Auftreten eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung;
- die Langzeitnachbeobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit und zur Bedeutung des Beitrags zu einer solchen Studie;
- die korrekte und angemessene Meldung von Nebenwirkungen;
- die Bereitstellung von detaillierten Anweisungen für die Vorgehensweise beim Auftauen.

Schulungsprogramm für Patienten

Alle Patienten, die Breyanzi[®] erhalten, bekommen eine Patientenkarte, die folgende wichtige Hinweise enthält:

- Risiken von CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Breyanzi[®];
- Notwendigkeit, Symptome eines vermuteten CRS und einer vermuteten NT dem behandelnden Arzt unverzüglich zu berichten;

- Notwendigkeit, nach der Infusion von Breyanzi® für mindestens 4 Wochen in der Nähe des Ortes zu bleiben, wo Breyanzi® verabreicht wurde;
- Notwendigkeit, die Patientenkarte jederzeit bei sich zu tragen;
- eine Erinnerung an die Patienten, die Patientenkarte jedem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, einschließlich in Notfallsituationen, und eine Mitteilung für das medizinische Fachpersonal, dass der Patient Breyanzi® erhalten hat;
- Felder, um die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes und die Chargenbezeichnung zu erfassen.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens die in Tabelle 3-20 genannten Maßnahmen ab.

Tabelle 3-20: Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
<p>Zur weiteren Beurteilung der Konsistenz von Produktqualität und klinischen Ergebnissen soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Chargenanalyse und entsprechende klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten von mindestens dreißig (30) Chargen des Breyanzi® Endprodukts einreichen, welche zur Behandlung von Patienten verwendet wurden, die in einer nichtinterventionellen Studie eingeschlossen wurden, welche auf der Sekundärnutzung von Daten aus existierenden Registern nach einem vereinbarten Protokoll basiert.</p> <p>Basierend auf diesen Daten hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auch eine Beurteilung über die Notwendigkeit einer Überarbeitung der Spezifikationen für das Endprodukt abzugeben.</p> <p>Zwischenberichte sollen nach etwa 15 Chargen zur Verfügung gestellt und jegliche wesentlichen Out-of-Trend Ergebnisse sofort gemeldet werden.</p>	<p>Aktualisierte Zwischenberichte sind entsprechend dem RMP vorzulegen.</p> <p>Abschlussbericht bis zum 31. Dezember 2026</p>
<p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (postauthorisation safety study, PASS): Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Breyanzi® bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL, FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie führt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Studie auf der Grundlage von Daten eines Registers nach einem vereinbarten Protokoll durch und legt die Ergebnisse vor.</p>	<p>Aktualisierte Zwischenberichte sind entsprechend dem RMP vorzulegen.</p> <p>Abschlussbericht: Q3-2043</p>
<p>Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Breyanzi® bei der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL, FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 24 Monate nach der Breyanzi®-Infusion Nachbeobachtungsdaten (der eingeschlossenen und behandelten Population) der Studie 017001 vorlegen.</p>	Q4-2022
<p>Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Breyanzi® bei der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL, FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 24 Monate nach der Breyanzi®-Infusion Nachbeobachtungsdaten (der eingeschlossenen und behandelten Population) der Studie JCAR017-BCM-001 Kohorte 1 vorlegen.</p>	Q4-2022
<p>Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; JCAR017: Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel); PASS: Postauthorisation safety study; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; RMP: Risk-Management-Plan.</p>	

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 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.

Über die in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 aufgeführten Informationen ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden 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 Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation und dem EPAR von Liso-Cel entnommen (BMS 2022; EMA 2022a, 2022b).

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. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022. *Fachinformation Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)*: Stand: 04.2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 01.08.2022.
2. European Medicines Agency (EMA) 2022a. *EPAR Assessment Report - Breyanzi*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
3. European Medicines Agency (EMA) 2022b. *EPAR Product Information - Breyanzi: Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 06.07.2022.
4. Lee D. W., Gardner R., Porter D. L. et al. 2014. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome*. Blood 124 (2), S. 188–195.

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 3-21 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 3-21 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 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend, da Liso-Cel derzeit ausschließlich im stationären Bereich angewendet wird und alle ärztlichen Leistungen über DRG-Fallpauschalen abgegolten sind.			
Abkürzungen: DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related groups) unter Ausgliederung der Pflegepersonalkosten; etc.: et cetera.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, 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 3-21 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.