

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tabelecleucel (Ebvallo®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 3 A

*Epstein-Barr-Virus-positives
Posttransplantationslymphom (EBV⁺ PTLD)*

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

Stand: 17.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
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.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	64
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	64
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.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	75
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	89
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Organabhängige Inzidenz der PTLD bei Erwachsenen und Kindern [18]	14
Tabelle 3-2: Beschwerden und Krankheitszeichen bei Patienten mit lymphoproliferativer Erkrankung [22]	15
Tabelle 3-3: Lugano-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen [27, 30]	16
Tabelle 3-4: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der EBV ⁺ PTLD	20
Tabelle 3-5: Klinisches Management von Patienten abhängig vom GvHD-Status	27
Tabelle 3-6: Untersuchungen zur Inzidenz der SOT-PTLD	33
Tabelle 3-7: Untersuchungen zur Inzidenz der HCT-PTLD	38
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-9: Berechnung der Zielpopulation	42
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	48
Tabelle 3-11: Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche zur Epidemiologie	50
Tabelle 3-12: Suchtermini zur Recherche in der MEDLINE-Datenbank	50
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-14: Behandlungsalgorithmus [1]	66
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	73
Tabelle 3-22: Behandlungsalgorithmus	77
Tabelle 3-23: Unter Eivallo identifizierte Nebenwirkungen	83

Tabelle 3-24: Abzuschließende Maßnahmen seitens des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „Außergewöhnlichen Umständen“ innerhalb des festgelegten Zeitrahmens 91

Tabelle 3-25: Übersicht zu wichtigen Risiken und fehlenden Informationen 93

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie mit Rituximab stratifiziert nach Patienten mit CR, PR, Stable disease und Progression (PD) [4].....	28
Abbildung 2: Entwicklung der Fallzahlen allogener Blutstammzelltransplantationen in Deutschland 2011 bis 2021 [97].....	31
Abbildung 3: Entwicklung der Fallzahlen transplantierte Organe in Deutschland 2016 bis 2021 [98]	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erste Therapielinie
2L	Zweite Therapielinie
3L	Dritte Therapielinie
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AST-IDCOP	American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCSH	British Committee for Standards in Haematology
BTS	British Transplantation Society
CD20	Cluster of Differentiation 20 (B-Lymphozyten-Antigen; Oberflächenantigen)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CHOP-21	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso(lo)n
CMV	Cytomegalovirus (Zytomegalievirus)
CR	Complete Response (Vollständiges Ansprechen)
CRS	Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CTL	Cytotoxic T Lymphocytes (Zytotoxische T-Lymphozyten)
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
DLI	Donor Lymphocyte Infusion (Donor-Lymphozyten-Infusion)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
E	Einschlusskriterium
EAP	Expanded Access Program

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitliche Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EBV ⁺ PTLD	Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung
ECOG (-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status)
ECIL-6	Sixth European Conference on Infections in Leukemia
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD	European Union reference dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft versus Host Disease (Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCT	Haematopoietic stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen (Humanes Leukozytenantigen)
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom)
ID	Identifikationsnummer
IU	International Unit
IPI	Internationaler Prognoseindex
IQR	Interquartile Range (Interquartilabstand)
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LYRIC	Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Marketing authorisation holder (Zulassungsinhaber)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System
mg	Milligramm
ml	Milliliter
N	Gesamtzahl an Patienten
n. b.	Nicht berechnet
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natural Killer
n. v.	Nicht verfügbar
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrates bzw. Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PD	Progressive Disease (Progression)
PR	Partial Response (Teilansprechen)
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung)
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RSST	<i>Risk-Stratified Sequential Treatment</i>
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Fachinformation)
SOC	Systemorganklasse
SOT	Solid Organ Transplant (Organtransplantation)

Abkürzung	Bedeutung
SPU	Single Patient Use (Arzneimittel-Härtefallprogramm)
ST	Sequential Treatment
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen
TFR	Tumor-Flare-Reaktion
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ebvallo wird als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten¹ ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantationslymphoproliferativer Erkrankung (EBV⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

Tabelecleucel (Ebvallo[®]) ist gemäß der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (EU/3/09/716). Die Anerkennung erfolgte am 21.03.2016 [1]. Nach § 35a Absatz 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) müssen nicht vorgelegt werden. Für Tabelecleucel ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

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 13.04.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-023) statt [2].

Da Tabelecleucel als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) zugelassen ist, ist für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen (siehe Abschnitt 3.1.1).

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 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.

¹ Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

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.

Nicht zutreffend.

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. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Ebvallo (allogeneic Epstein-Barr virus specific cytotoxic T lymphocytes) Treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder EU/3/16/1627; 16.12.2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2022-B-023; 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition

Epstein-Barr-Virus-positive (EBV⁺) Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) sind äußerst seltene, aggressive hämatologische Krebserkrankungen mit hoher Mortalität, die nach einer Organtransplantation (SOT) oder hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HCT) auftreten können [1]. Infolge der Immunsuppression, die zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung eingeleitet wird, ist die T-Zell-Aktivität der Transplantationspatienten beeinträchtigt, und EBV-infizierte B-Zellen können ungehindert wuchern.

Pathogenese und Risikofaktoren

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PTLD und dem Vorliegen einer EBV-Positivität ist häufig, aber nicht zwingend [2].

EBV-Infektionen liegen bei über 95 % der erwachsenen Bevölkerung vor [2]. Dabei geht die primäre Infektion meist in eine latente Infektion einzelner B-Lymphozyten über, die sich der Immunreaktion entziehen und im Körper persistieren [3]. Bei Immunkompetenten herrscht in der Regel ein Gleichgewicht zwischen EBV-infizierten B-Zellen und der Immunkontrolle. Bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie kann jedoch die Anzahl EBV-infizierter B-Zellen ansteigen, da das Epstein-Barr-Virus in diesen Zellen als kontinuierlicher Proliferationsreiz wirkt [2].

Bei etwa der Hälfte aller SOT-Patienten liegt eine EBV-Infektion vor [1, 4–6]. Jedoch besteht auch für EBV-seronegative Transplantatempfänger ein erhöhtes PTLD-Risiko, da durch das Transplantat eines EBV-positiven Spenders und die unzureichende EBV-Immunität des Empfängers eine EBV-Primärinfektion auftreten kann [1, 7, 8]. In einer deutschen prospektiven, multizentrischen Studie mit 106 pädiatrischen Nierentransplantatempfängern fanden die Autoren bei 63 % der seronegativen Patienten eine EBV-Primärinfektion [9]. Aus diesem Grund treten PTLD auch sehr häufig bei pädiatrischen Patienten auf [10].

Bei Empfängern allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantationen treten die meisten Fälle von PTLD infolge der vorübergehenden Verabreichung einer immunsuppressiven Therapie im ersten Jahr nach der Transplantation auf und stammen von (EBV-infizierten) Spenderlymphozyten, sodass bis zu 100 % der Lymphome mit EBV assoziiert sind [1].

Die PTLD nach HCT wird somit in der Regel von Spenderlymphozyten verursacht, während die PTLD nach SOT in der überwiegenden Zahl der Fälle vom Empfänger selbst ausgeht [11].

Das Vorliegen einer EBV-Positivität hat einen Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens der PTLD: EBV⁺ PTLD treten im Median 1–2 Jahre nach der Transplantation auf und zeigen einen weiteren späten Peak für Zentralnervensystem (ZNS)-assoziierte PTLD. EBV-negative PTLD treten im Median 4–8 Jahre nach Transplantation auf. Patienten mit EBV⁺ PTLD sind im Median jünger (45 vs. 55 Jahre) und in schlechterem Allgemeinzustand sowie häufig nicht mehr arbeitsfähig. Außerdem findet sich bei EBV⁺ PTLD in 50 % eine nodale und 80 % eine extranodale Lokalisation gegenüber 80 % und 70 % bei PTLD ohne EBV-Assoziation [12]. Extranodale Läsionen korrelieren wiederum mit einer höheren Mortalität [13–16] und sind auch ein Kriterium des Internationalen Prognoseindex, der für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) entwickelt wurde und auch bei PTLD eingesetzt wird [17].

Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer PTLD sind ein hohes Alter der Transplantatempfänger sowie die Art des transplantierten Organs [2] (Tabelle 3-1). Eine besonders hohe PTLD-Inzidenz findet sich bei Multiorgan- und Intestinaltransplantaten [1].

Tabelle 3-1: Organabhängige Inzidenz der PTLD bei Erwachsenen und Kindern [18]

Transplantiertes Organ	Erwachsene	Kinder
Herz-Lunge	5–9,5 %	19,5 %
Herz	2–6,5 %	2,5–3,5 %
Lunge	2–6,5 %	11–14 %
Leber	1,5–6 %	4–16 %
Niere	0,5–1 %	1–7 %
Dünndarm	6–19 %	12–27 %
Knochenmark	0,5–1,5 %	0,5–2,5 %

Bei Stammzelltransplantierten sind primäre Risikofaktoren der Grad der *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-Übereinstimmung und die Entfernung von T-Lymphozyten aus Blutstammzellpräparaten vor der Transplantation (T-Zell-Depletion) sowie der Einsatz von Antithymozytenglobulin zur Prävention der akuten und chronischen Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD). Weitere Risikofaktoren sind auch hier ein höheres Alter des Empfängers sowie vorliegende primäre Immundefekte [1, 11, 19].

Symptomatik und Diagnose

Die durch die PTLD ausgelösten Beschwerden sind von Patient zu Patient sehr verschieden. Manche Patienten sind ohne Beschwerden, und der Verdacht auf eine PTLD entsteht bei einer Routineuntersuchung. Am anderen Ende des Spektrums stehen Patienten mit ausgeprägten Allgemeinsymptomen, die auch als B-Symptome bezeichnet werden. Fulminante Verläufe sind häufig schwer von einer Transplantatabstoßung (Rejektionskrise) oder bakteriellen Sepsis zu unterscheiden, da sehr unspezifische Symptome wie Fieber unklarer Genese von $>38\text{ °C}$, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von $>10\%$ des Patientengewichts innerhalb von 6 Monaten auftreten können. Häufig treten auch schmerzlose Lymphknotenvergrößerungen am Hals, unter den Achseln oder an der Leiste auf. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Erkrankung kann es zu weiteren Beschwerden kommen: Bei einem Befall von Magen oder Darm zum Beispiel zu Blutungen oder bei einem Befall des Gehirns zu Verwirrung, Schwäche oder Sehstörungen [20]. Häufig betroffen sind Gastrointestinaltrakt (20–25 %), Lunge (15–20 %), Leber (30–50 %), Niere (10–20 %), ZNS (ca. 10 %) sowie das Transplantat (15–20 %). Nur in Einzelfällen ist die Haut betroffen [2].

Bei organtransplantierten Kindern mit primärer EBV-Infektion kann die Symptomatik einer systemischen Mononukleose mit B-Symptomatik und Lymphadenopathie ähneln [21].

Mögliche Beschwerden und Krankheitszeichen sind in Tabelle 3-2 aufgelistet.

Tabelle 3-2: Beschwerden und Krankheitszeichen bei Patienten mit lymphoproliferativer Erkrankung [22]

Symptome/Beschwerden	Anzeichen für
Geschwollene Lymphdrüsen	Lymphadenopathie
Gewichtsverlust	Hepatosplenomegalie
Fieber oder Nachtschweiß	Subkutane Knötchen
Halsschmerzen	Mandelvergrößerung
Unwohlsein und Lethargie	Mandelentzündung
Chronische Nasennebenhöhlenverstopfung und Unbehagen	
Unterleibsschmerz	Anzeichen einer Darmperforation
Anorexie, Übelkeit und Erbrechen	Schleimhautgeschwür
Gastrointestinale Blutung	Raumforderungen
Symptome einer Darmperforation	Fokal-neurologische Anzeichen

Neben der klinischen Symptomatik sollte die Diagnose einer EBV⁺ PTLD folgende Kriterien berücksichtigen:

- Schädigung der Zellstrukturen durch den lymphoproliferativen Prozess;
- Vorliegen monoklonaler oder oligoklonaler Zellpopulationen, die durch zelluläre und/oder virale Marker nachgewiesen werden;
- Nachweis einer EBV-Infektion (d. h. DNA, RNA oder Proteine) in vielen Zellen. Der Nachweis von EBV-Nukleinsäuren im Blut allein reicht für die Diagnose von EBV⁺ PTLD nicht aus. Zur Unterstützung der Diagnose kann auch eine Röntgenaufnahme verwendet werden [23].

Eine genaue Diagnose kann einige oder alle der folgenden Maßnahmen umfassen: nodale oder extra-nodale Biopsie, zytogenetische Untersuchung, morphologische Untersuchung, immunphänotypische Untersuchung und Bewertung des EBV-Status durch EBV-kodierte RNA-in-situ-Hybridisierung [1, 11].

Weitere relevante klinische Informationen für eine genaue PTLD-Diagnose sind der EBV- und Zytomegalievirus (CMV)-Status sowohl des Transplantatempfängers als auch des Spenders und die Art des Transplantats sowie die Zeit seit der Transplantation [1, 24].

Anhand der Diagnostik kann EBV⁺ PTLD als wahrscheinlich (signifikante Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie oder andere Organmanifestationen [ohne Gewebibiopsie, aber in Ermangelung einer anderen dokumentierten Ursache], zusammen mit einer signifikanten EBV-DNA-Anämie) oder als erwiesen (Nachweis von EBV-Nukleinsäuren oder EBV-kodierten

Proteinen in einer Gewebeprobe, zusammen mit Symptomen und/oder Anzeichen am betroffenen Organ) diagnostiziert werden [23].

Klassifikation und Stadieneinteilung

Gemäß einer Revision der Lymphomklassifikation der *World Health Organization* (WHO) werden PTLD in sechs eigenständige Subtypen unterteilt: plasmazytäre Hyperplasie, infektiöse Mononukleose, floride folliculäre Hyperplasie, polymorphe PTLD, monomorphe PTLD (B- und T-/NK-Zellen) und PTLD vom klassischen Hodgkin-Lymphomtyp [25]. Trotz ihrer Heterogenität können etwa 85 % der PTLD-Fälle als CD20-positive diffuse großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) klassifiziert werden [26].

Die Stadieneinteilung erfolgt meist anhand der Ann-Arbor- oder der Lugano-Klassifikation [23, 27] mit LYRIC-Erweiterung (*Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria*) [28]. Mit der LYRIC-Erweiterung wurde der Begriff „unbestimmtes Ansprechen“ eingeführt, um Läsionen unter immunmodulatorischer Therapie so lange zu kennzeichnen, bis sie entweder durch eine Biopsie oder eine anschließende Bildgebung als Pseudoprogression oder echte progressive Erkrankung bestätigt werden.

Es existiert jedoch kein validiertes Klassifizierungssystem für PTLD, das den Behandlungsansatz verändert oder eine Prognose für das Überleben ermöglicht [22].

Nach Lugano-Modifikation entspricht ein Lymphknotenbefall auf nur einer Seite des Zwerchfells einem Stadium I oder II, wohingegen ein Befall beidseits des Zwerchfells einem Stadium III entspricht. In den meisten Fällen werden PTLD in den Stadien III-IV diagnostiziert [2, 29].

Tabelle 3-3: Lugano-Modifikation der Ann-Arbor-Klassifikation zur Stadieneinteilung von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen [27, 30]

Stadium	Interventionsbereich	Extranodaler Status
<i>begrenzt</i>		
Stadium I	Befall eines Lymphknotens oder einer Region benachbarter Lymphknoten	Einzelne extranodale Läsionen ohne nodale Beteiligung
Stadium II	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells	Stadium I oder II gemäß nodaler Ausdehnung mit begrenzter angrenzender extranodaler Beteiligung
Stadium II großvolumig*	Stadium II wie oben mit Vorliegen einer sehr großen Lymphommanifestation	Nicht zutreffend
<i>fortgeschritten</i>		
Stadium III	Lymphknotenbefall auf beiden Seiten des Zwerchfells; Lymphknoten oberhalb des Zwerchfells mit Beteiligung der Milz	Nicht zutreffend
Stadium IV	Zusätzliche nicht-angrenzende extralymphatische Beteiligung	Nicht zutreffend
*Ob ein <i>Bulky Disease</i> im Stadium II als begrenzte oder fortgeschrittene Erkrankung behandelt wird, ist abhängig von Histologie und prognostischen Faktoren.		

Prognose

Die EBV⁺ PTLD geht mit einer hohen Mortalität einher. Die Prognose hat sich in den letzten Jahren mit der Einführung neuer Ansätze zur Krankheitsprävention (z. B. EBV-Überwachung und präventive Therapie) und Behandlungsoptimierung (z. B. rechtzeitige Behandlung mit Rituximab) verbessert. Die 5-Jahres-Mortalität unter einer PTLD nach SOT liegt jedoch nach wie vor bei etwa 50 % [31]. In einem systematischen Review, der Studien zwischen 2000 und 2020 einschloss, lag der Median für die 1-Jahres-Überlebensrate von PTLD-Patienten nach SOT bei 74,3 %. Die Schätzungen für die 3-Jahres-Überlebensrate reichten von 0 % bis 100 %, wobei generell etwa 55 % der Patienten nach drei Jahren noch lebten [32]. Für Kinder und Jugendliche lagen die Werte in einer US-amerikanischen Studie nach 2 Jahren bei 71 % [33]. Eine österreichische Studie fand für Patienten unter 19 Jahren mit PTLD nach SOT in den Jahren 2000 bis 2018 ein 5-Jahres-Überleben von 64 % ± 9 % [34]. Bei 127 Patienten des deutschen PED-PTLD-Registers betrug das 5-Jahres-Überleben bei früher PTLD 75 %, bei später PTLD 70 % [35].

Über die langfristige Prognose der überlebenden Patienten liegen nur wenige Daten vor. Eine Analyse des französischen Registers für PTLD nach Nierentransplantation betrachtete über 500 erwachsene Patienten, bei denen zwischen den Jahren 1997 und 2007 ein Lymphom diagnostiziert worden war. Die Krankheitsverläufe wurden zunächst bis Mitte 2010 beobachtet. Die 5-Jahres-Mortalitätsrate lag zu diesem Zeitpunkt bei 47 %. Achtzig Prozent der überlebenden Patienten konnten auch noch länger nachverfolgt werden. Unter diesen 188 Patienten verzeichneten die Autoren 64 weitere Todesfälle, darunter 2 aufgrund eines PTLD-Rezidivs. Bei 33 Patienten kam es zu einer Transplantatabstoßung während der langfristigen Nachbeobachtung. 35 Patienten wurden retransplantiert. Nur 5 Patienten entwickelten ein spätes PTLD-Rezidiv. 10 Jahre nach der PTLD-Diagnose lag das Gesamtüberleben der Patienten bei 39 % und das Transplantatüberleben bei 60 % [36].

Die PTLD-bedingte Sterblichkeit bei HCT-Patienten liegt bei ca. 50 % nach einem Jahr [37–39]. Bei Kindern liegen die Werte niedriger. Eine deutsche Studie mit 49 Patienten fand ein 5-Jahres-Überleben von 83 % [40].

In der Literatur werden verschiedene Faktoren diskutiert, die einen Einfluss auf die Überlebenszeit haben, wie Alter, Ansprechen auf Rituximab in der Erstlinienbehandlung, Befall mehrerer Stellen im Knochenmark, Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert, Art des Transplantationsorgans, PTLD-Stadium, *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status* (ECOG-Status), Geschlecht, Zeit von der Transplantation bis zur PTLD-Diagnose, Reduktion der Immunsuppression bei PTLD-Diagnose oder Komorbiditäten [41].

Viele Untersuchungen stammen jedoch sowohl aus der Zeit vor als auch nach der Einführung von Rituximab (Zulassung in der EU: 1998) in die Therapie, umfassen auch nicht standardisierte Behandlungsansätze, oder die Daten wurden in einzelnen Zentren mit einer relativ geringen Anzahl von Patienten erhoben [22].

Die größte Studie seit Etablierung von Rituximab umfasste 500 PTLD-Fälle bei Nierentransplantatempfängern in dem bereits oben erwähnten landesweiten französischen Register.

Die Autoren schlugen einen Prognosescore mit den Faktoren Alter, Kreatinin, LDH-Wert, Krankheitslokalisierung und histologische Merkmale vor [42]. Der Score wurde in einer kleineren belgischen Studie validiert, scheint dem Internationalen Prognoseindex (IPI) jedoch nicht überlegen zu sein [43].

Der IPI wird häufig in der PTLD angewandt, auch wenn er 1993 für Patienten mit aggressivem NHL entwickelt wurde [17]. Zu den Faktoren, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, gehören ein fortgeschrittenes Alter, erhöhte LDH-Serum-Spiegel, ein eingeschränktes körperliches Leistungsvermögen, fortgeschrittene Krankheitsstadien und Manifestationen außerhalb der Lymphknoten.

Er wurde jedoch einerseits vor der Einführung von Rituximab entwickelt und ist andererseits aufgrund der Besonderheiten der PTLD für die Prognose nur bedingt geeignet [2].

In den beiden großen neueren, prospektiven Phase-II-Behandlungsstudien zu CD20⁺ PTLD bei Erwachsenen [4, 44] beeinflussten nur das Ansprechen auf Rituximab und der IPI (<3 oder >3) das Gesamtüberleben. In beiden Studien fand sich kein Unterschied in der Gesamtansprechrate zwischen EBV-negativen und EBV-positiven PTLD, was die Ergebnisse zweier US-amerikanischer Studien bestätigt [6, 37]. Auch ein systematischer Review kam zu diesem Ergebnis. Der EBV-Serostatus korrelierte in zwei Studien mit einem signifikant verringerten Sterberisiko, während zwei andere Studien ein signifikant erhöhtes Risiko für EBV⁺-Patienten feststellten, und fünf weitere Studien keinen Zusammenhang zwischen EBV-Status und Gesamtüberleben (OS) berichteten [32].

Allerdings scheinen Patienten mit T-Zell-PTLD [45, 46] und primären ZNS-Lymphomen [47] eine schlechtere Prognose zu haben als andere PTLD-Patienten [24].

Weiterhin birgt eine PTLD zusätzlich das Risiko einer Transplantatabstoßung. Von 138 SOT- und HCT-Patienten an der Universität von Florida, bei denen zwischen 1994 und 2016 eine PTLD diagnostiziert wurde, erlitten 15 % (n=20) während der PTLD-Behandlung eine Allotransplantatabstoßung [48].

Therapie

Vor der Zulassung von Tabelecleucel gab es keine von der EMA zugelassene Behandlung für EBV⁺ PTLD. Allerdings wurden von verschiedenen Fachgesellschaften und Expertengruppen Leitlinien für die Behandlung einer PTLD nach HCT und SOT entwickelt [22, 23, 49, 50], und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) publizierte 2019 die S2k-Leitlinie „Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten“ [51].

Die AWMF- und *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*-Leitlinien differenzieren nicht zwischen PTLD nach HCT oder SOT, die Leitlinien der *Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6)* enthalten Empfehlungen zu EBV⁺ PTLD nach HCT, und die Leitlinien der *American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice (AST-IDCOP)* sowie die gemeinsamen Leitlinien der *British Committee for Standards in*

Haematology (BCSH) und der *British Transplantation Society* (BTS) behandeln PTLD nach SOT.

In allen Leitlinien wird der stratifizierte Einsatz einer reduzierten Immunsuppression, von Rituximab, Rituximab und Chemotherapie sowie Chemotherapie allein empfohlen (Tabelle 3-4). In der Regel umfasst die Erstlinienbehandlung eine Reduktion der Immunsuppression in Verbindung mit Rituximab. In der zweiten Therapielinie wird insbesondere bei SOT eine Chemotherapie (entweder allein oder in Kombination mit Rituximab) empfohlen. Bei der HCT wird eine Chemotherapie wegen ihrer geringen Wirksamkeit, ihrer schlechten Verträglichkeit und der Gefahr einer Neutropenie und eines Transplantatversagens häufig vermieden.

Zelltherapien (Donor-Lymphozyten-Infusion [DLI] und EBV-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten [CTL]) sind weitere Therapieoptionen nach Versagen der Erstlinienbehandlung, die in den klinischen Leitlinien genannt werden.

Nach AWMF soll „*in der Salvage-Situation [...] die Gabe von EBV-spezifischen T-Zellen im Einzelfall und im Rahmen von Studien angestrebt werden*“. NCCN empfiehlt sie als Zweitlinientherapie nach partieller Remission, persistierender Erkrankung oder progressiver Erkrankung nach einer Rituximab-Erstlinientherapie. ECIL-6 sieht zelluläre Therapien als Option für HCT-PTLD-Patienten nach einer Erstlinienbehandlung mit Rituximab und Reduktion der Immunsuppression sowie die AST-IDCOP-Leitlinie primär als Alternative im HCT-Setting; die britischen Leitlinien sehen eine Einsatzmöglichkeit von CTL im Rahmen klinischer Studien.

Von antiviralen Mitteln wird in den klinischen Leitlinien abgeraten.

Die Leitlinien unterscheiden nicht zwischen Erwachsenen und Kindern. Allerdings muss eine Chemotherapie in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe aufgrund ihres Verträglichkeitsprofils mit Vorsicht eingesetzt werden.

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

Tabelle 3-4: Übersicht der Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der EBV⁺ PTLD

Behandlung	Therapie- linie	AWMF 2019 (PTLD nach HCT oder SOT) [51]	NCCN 2020 (PTLD nach HCT oder SOT) [49]	ECIL-6 2016 (PTLD nach HCT) [23]	AST IDCOP 2019 (PTLD nach SOT) [22]	BCSH und BTS 2021 (PTLD nach SOT) [50]
Reduzierung der Immun- suppression	1L	kann versucht werden	Reduktion der Calcineurin-Hemmung, Absetzen von Antimetabolika und bei kritisch kranken Patienten Absetzen aller nicht glukokortikoiden Immunsuppressiva	Eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie in Kombination mit Rituximab sollte, wenn möglich, immer in Betracht gezogen werden.	Reduktion auf die niedrigste vertretbare Dosis als Anfangstherapie empfohlen für fast alle frühen und späten B-Zell-PTLD bei Patienten, die keine rasch fortschreitende Krankheit haben	Reduzierung der Immunsuppression auf das niedrigste vertretbare Niveau sollte bei allen Patienten eingeleitet werden, wann immer dies möglich ist.
Rituximab	1L oder 2L	Zusammen mit anti-inflammatorischer Begleitmedikation	Bei monomorpher PTLD (B-Zelltyp) nach fehlendem Ansprechen auf eine Reduktion der Immunsuppression 1L als Monotherapie oder gemeinsam mit einer Reduktion der Immunsuppression	1L in Kombination mit einer Reduzierung der immunsuppressiven Therapie 2L in Kombination mit einer Chemotherapie	Bei progredienter CD20+ PTLD nach Reduzierung der Immunsuppression	Monotherapie bei PTLD mit niedrigem Risiko, die nicht ausreichend auf eine Reduzierung der Immunsuppression ansprechen. Rituximab plus anthracyklinbasierter Chemotherapie bei nicht ausreichender Remission oder Progress nach Reduktion der Immunsuppression und Rituximab-Monotherapie bzw. bei klinisch aggressivem Lymphom oder kritischem Organversagen

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

Behandlung	Therapie- linie	AWMF 2019 (PTLD nach HCT oder SOT) [51]	NCCN 2020 (PTLD nach HCT oder SOT) [49]	ECIL-6 2016 (PTLD nach HCT) [23]	AST IDCOP 2019 (PTLD nach SOT) [22]	BCSH und BTS 2021 (PTLD nach SOT) [50]
						zusammen mit einer Reduktion der Immunsuppression
Rituximab/ Chemotherapie oder Chemotherapie	1L oder 2L	Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Reduktion der Immunsuppression und Rituximab-Monotherapie soll eine Chemotherapie erfolgen. Bei Kindern soll in dieser Situation eine niedrig dosierte Chemotherapie durchgeführt werden. Eine primäre Chemotherapie mit/ohne Rituximab soll bei Patienten mit fulminanter PTLD dringend erwogen werden.	Rituximab gleichzeitig oder in Folge mit Chemotherapie nach fehlendem Ansprechen auf Rituximab Rituximab gleichzeitig oder in Folge mit Chemotherapie als Erstbehandlung in Kombination mit einer Reduktion der Immunsuppression wenn möglich	Chemotherapie ± Rituximab ist eine mögliche Option nach Versagen anderer Methoden	Zytotoxische CD20+ Chemotherapie bei Patienten, deren Krankheit nach einer Rituximab-Induktionstherapie fortgeschritten ist und die eine Therapie vertragen	Rituximab plus anthracyklinbasierter Chemotherapie bei nicht ausreichender Remission oder Progress nach Reduktion der Immunsuppression und Rituximab-Monotherapie bzw. bei klinisch aggressivem Lymphom oder kritischem Organversagen zusammen mit einer Reduktion der Immunsuppression

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

Behandlung	Therapie- linie	AWMF 2019 (PTLD nach HCT oder SOT) [51]	NCCN 2020 (PTLD nach HCT oder SOT) [49]	ECIL-6 2016 (PTLD nach HCT) [23]	AST IDCOP 2019 (PTLD nach SOT) [22]	BCSH und BTS 2021 (PTLD nach SOT) [50]
Zelltherapie	2L oder 3L	Weitere Therapieoption	EBV-spezifische CTL als Zweitlinienoption bei Patienten mit partiellm Ansprechen, persistierender Erkrankung oder fortschreitender Erkrankung nach einer Rituximab-haltigen Erstlinienbehandlung	Zelltherapie (EBV- spezifische CTL oder DLI)	Alternative bei HCT- Patienten, jedoch begrenztere Erfahrungen bei SOT- Patienten	Nicht empfohlen außerhalb klinischer Studien
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.						

Reduktion der Immunsuppression

Durch eine vorbeugende (präemptive) oder therapeutische Reduktion der Immunsuppression kann versucht werden, die protektive zelluläre Immunität wiederherzustellen, um eine drohende PTLD zu verhindern bzw. eine manifeste PTLD zu behandeln [51]. Die Risiken einer Transplantat-Abstoßung bzw. einer GvHD limitieren gemäß AWMF-Leitlinie jedoch den Einsatz dieser Strategie.

Dennoch ist sie Teil der Erstbehandlung, in der Regel in Kombination mit Rituximab. Es besteht jedoch kein Konsens darüber, welche spezifischen immunsuppressiven Mittel modifiziert oder abgesetzt und welche fortgesetzt werden sollen [8, 11, 52].

Das erforderliche Ausmaß der Reduktion der Immunsuppression und der Zeitpunkt der weiteren Behandlung hängen von zahlreichen Faktoren ab, die auf der Heterogenität der PTLD beruhen, einschließlich der Histologie, des Krankheitsstadiums, anderer verfügbarer Behandlungsoptionen und der Art der Transplantation. Daher sind die Remissionsraten bei dieser Maßnahme sehr unterschiedlich - eine Übersichtsarbeit berichtet von Ansprechraten zwischen 0 und 73 % bei SOT-Patienten [24]. Bei EBV⁺ PTLD nach HCT ist eine alleinige Verringerung der Immunsuppression selten wirksam [23].

Bei Patienten mit nicht destruktiven Läsionen kann eine Reduktion der Immunsuppression ausreichend sein. Allerdings kann das Ansprechen Zeit in Anspruch nehmen, sodass die Maßnahme in sehr aggressiven Fällen möglicherweise nicht umsetzbar ist [48, 53, 54].

Eine Reduktion der Immunsuppression ist mit einem erhöhten Risiko einer GvHD bei HCT-Empfängern und einem erhöhten Risiko einer akuten Abstoßung des Transplantats bei SOT-Empfängern verbunden, was zur hohen Sterblichkeit nach PTLD beiträgt [23, 48, 54].

Rituximab

Für die gezielte Depletion transformierter B-Zellen steht mit Rituximab ein chimärer monoklonaler Antikörper zur Verfügung (EU-Zulassung 1998). Der variable Teil des Antikörpers richtet sich gegen das CD20-Antigen der B-Lymphozyten; entsprechend ist eine Wirkung nur bei Expression von CD20 zu erwarten [51].

CD20 ist bei fast allen B-Zell-Neoplasien präsent und fehlt bei den morphologisch ähnlichen T-Zell-Lymphomen [55].

Rituximab ist zwar nicht explizit für die Behandlung von EBV⁺ PTLD zugelassen, wird aber bei Patienten mit CD20⁺ PTLD eingesetzt [1].

Bei SOT-Patienten mit CD20⁺ PTLD und HCT-Patienten mit EBV⁺ PTLD wird eine sequentielle Behandlung empfohlen, die – wenn möglich – aus einer Rituximab-Monotherapie in Kombination mit einer Reduktion der Immunsuppression besteht, gefolgt von einer Chemotherapie, falls erforderlich.

Die Ansprechraten auf eine Rituximab-Monotherapie bei EBV⁺ PTLD-Patienten nach SOT variieren stark zwischen den Studien (44–68 %) [56–61]. Die Langzeit-Überlebensrate (OS nach 3 Jahren) lag in einer internationalen Studie aus Deutschland, Österreich und den Niederlanden bei 56 %. Die mediane Überlebenszeit betrug 37 Monate [56]. In einer US-amerikanischen Studie lag sie bei lediglich 10 Monaten (Median; Spanne: 5–25) [57].

Die Ansprechraten auf eine Rituximab-Monotherapie bei EBV⁺ PTLD-Patienten nach HCT schwanken ebenfalls stark (30–80%). Zum 1-Jahres-Überleben finden sich Angaben zwischen 28 und 46 % [62–64], zum 3-Jahres-Überleben zwischen 20 und 60 % [14, 63].

Rituximab wird im Allgemeinen gut vertragen. Mögliche unerwünschte Ereignisse sind ein Tumorlyse-ähnliches Syndrom, Darmperforation, CMV-Reaktivierung, progressive multifokale Leukoencephalopathie und eine Abnahme der B-Lymphozyten mit dauerhafter Hypogammaglobulinämie [24].

In einer retrospektiven Studie wurde bei 39 % der mit Rituximab behandelten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) de novo eine Hypogammaglobulinämie festgestellt. Das Risiko stieg bei denjenigen an, die mehr als eine Rituximab-Behandlung erhielten [65]. Eine langfristige Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen kann erforderlich sein, um Infektionen bei diesen Patienten zu bekämpfen. In einer ähnlichen Analyse entwickelten 17 % der zuvor mit Rituximab behandelten Patienten eine Hypogammaglobulinämie, die anhaltend (bis zu 66 Monate) und symptomatisch war [66].

Chemotherapie

Obwohl einige Patienten von einer Chemotherapie profitieren und ihre Wirksamkeit in Kombination oder im Anschluss an Rituximab nachgewiesen wurde, ist sie mit einer hohen Mortalität [4, 22] und sowohl kurz- als auch langfristigen unerwünschten Wirkungen verbunden [67, 68]. Daher kommen verschiedene Patientengruppen nicht für eine Chemotherapie in Frage [69].

Mit einer Chemotherapie kann bei erwachsenen Patienten eine Komplettremission (CR) zwischen 42 % und 92 % erzielt werden [22]. In der Regel wird CHOP eingesetzt (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Predniso[lo]n). Obwohl dieser Ansatz zu einer besseren langfristigen Krankheitskontrolle führte als die Rituximab-Monotherapie, ist die behandlungsbedingte Sterblichkeit mit 13–50 % hoch. Im *PTLD-1 Trial (ST; sequential treatment)*, einer prospektiven Phase-II-Studie (N=74), wurde in der Patientengruppe, die mit einer sequentiellen Behandlung mit Rituximab gefolgt von CHOP-21 (CHOP über drei Wochen) behandelt wurde (N=59), eine Gesamtansprechrates von 90 %, eine CR von 68 % und ein medianes Gesamtüberleben von 6,6 Jahren beobachtet [44]. Dies war besser als das Ansprechen auf eine Rituximab-Monotherapie gefolgt von einer Chemotherapie im Fall eines Rückfalls. Die mit der Behandlung verbundene Sterblichkeit lag jedoch immer noch bei 11 %, ferner wurden bei 41 % der Patienten schwerwiegende Infektionen beobachtet. Im *PTLD-1 Trial (RSST; Risk-stratified sequential treatment)*, einer prospektiven Phase-II-Folgestudie (N=152), erhielten nur PTLD-Patienten eine R-CHOP-21-Therapie, die nach einer Rituximab-

Monotherapie kein vollständiges Ansprechen aufwiesen. Gesamtansprechen, CR und Gesamtüberleben waren in der ausgewerteten Population ähnlich (88 %; 70 %; 6,6 Jahre; 26 Patienten gingen nicht in Auswertung ein). Die Raten schwerwiegender Infektionen (34 %) und der behandlungsbedingten Sterblichkeit (8 %) waren jedoch niedriger [4].

Für Patienten mit EBV⁺ PTLD nach HCT wird die Chemotherapie nicht als Erstlinientherapie, sondern nur als Salvage-Therapie nach Versagen einer Erstlinientherapie mit einer Reduktion der Immunsuppression und Rituximab empfohlen. Die Gründe sind die schlechte Wirksamkeit und Verträglichkeit in Verbindung mit hohen Risiken einer Neutropenie und eines Transplantatversagens sowie hohen Mortalitätsraten [22]. Obwohl die Daten zur Chemotherapie bei PTLD-Patienten nach HCT spärlich sind [70], zeigten zwei retrospektive Studien zur Chemotherapie als Salvage-Therapie nach einer ersten Rituximab-Behandlung kein Ansprechen und eine hohe Sterblichkeit. In einer der beiden Studien wurde bei keinem Patienten, bei denen die anfängliche Rituximab-Behandlung versagt hatte, nach einer anschließenden Chemotherapie ein Teilansprechen (PR) oder CR erreicht. Alle 5 Patienten starben an PTLD [62]. In der anderen Studie starben 15/31 Patienten nach einer Salvage-Chemotherapie [14].

Bei Kindern kann die Chemotherapie Spätfolgen verursachen wie Hoden- oder Eierstockfunktionsstörungen, Harnwegstoxizität und Blasenmalignität, akute myeloische Leukämie, kardiale Komplikationen (z. B. Kardiomyopathie, Arrhythmie, subklinische linksventrikuläre Dysfunktion), periphere sensorische oder motorische Neuropathie (z. B. Raynaud-Phänomen), verringerte Knochenmineraldichte, neurokognitive Defizite und Katarakte [67].

Zelltherapien

Zu den Zelltherapien gehören sowohl eine Donor-Lymphozyten-Infusion als auch EBV-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten. Diese werden in den Behandlungsleitlinien insbesondere nach Versagen der Erstbehandlung als Therapieoption genannt (Tabelle 3-4).

Bei der DLI werden unselektierte Donor-Lymphozyten-Infusionen von einem EBV-positiven Spender verwendet, um eine breite T-Zell-Reaktion wiederherzustellen [53]. DLI können mit schwerer GvHD einhergehen. Eine frühere GvHD ist daher in der Regel eine Kontraindikation für DLI [71].

Die CTL-Therapie ist eine spezifischere zelluläre Therapie. Bei dieser Behandlung werden die Zellen des Empfängers oder eines Fremdspenders verwendet, um autologe EBV-gerichtete zytotoxische T-Zelllinien zu erzeugen. Dadurch kann die Aktivität der Epstein-Barr-spezifischen T-Lymphozyten bei immunsupprimierten Patienten wiederhergestellt werden, sodass CTL sowohl zur Vorbeugung als auch Behandlung von EBV⁺ PTLD eingesetzt werden [72]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass autologe EBV-spezifische CTL PTLD verhindern oder bei Patienten mit PTLD eine dauerhafte Wirkung zeigen [73–75].

Tabelecleucel ist die einzige in Europa zugelassene Zelltherapie mit EBV-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten.

Zweitlinientherapie

Zur Zweitlinientherapie nach Versagen einer Reduktion der Immunsuppression, Rituximab und ggf. Chemotherapie existieren keine einheitlichen Empfehlungen. Sie wird generell patientenindividuell entsprechend der klinischen Situation gewählt. Aus dem deutschen PTLD-Register liegen Daten zu 35 Patienten vor, bei denen eine Erstlinien-Rituximab-Monotherapie versagt hat [76]. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Median 24,8 Monate nach der PTLD-Diagnose. Das mittlere Alter bei PTLD-Diagnose betrug 47 Jahre (18-75). Von den 35 Patienten starben 23 (65,7 %): 12 an PTLD, 6 als Folge der Behandlung, 1 an Organversagen und 4 aufgrund anderer Ursachen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (29 von 35) erhielt eine CHOP-basierte Chemotherapie nach Versagen von Rituximab (2 andere und 4 keine Chemotherapien).

Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung

Nach einer HCT kann eine Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung auftreten. Bei der GvHD betrachten das gespendete Knochenmark oder die peripheren Blutstammzellen den Körper des Empfängers als fremd, demzufolge greifen die gespendeten Zellen bzw. das Knochenmark den Körper an [22, 77].

HCT-Patienten mit hohem PTLD-Risiko haben zugleich auch ein hohes GvHD-Risiko, und eine Reduktion der Immunsuppression ist oft nicht erfolgreich, weil ihr Immunsystem während der Hochrisikoperiode nicht wiederhergestellt ist [22].

Im Rahmen der klinischen Behandlung von HCT-Patienten mit oder ohne aktive GvHD sollten besondere Überlegungen angestellt werden. Tabelle 3-5 stellt diese für Patienten mit oder ohne GvHD gegenüber.

Tabelle 3-5: Klinisches Management von Patienten abhängig vom GvHD-Status

Patienten ohne GvHD	Patienten mit GvHD
<ul style="list-style-type: none"> • Eine reduzierte Immunsuppression kann versucht werden, ist aber bei HCT-Patienten im Vergleich zu SOT-Patienten möglicherweise wenig wirksam. Außerdem kann sie zu einer GvHD führen [23, 48]. • Eine unselektierte Donor-Lymphozyten-Infusion wäre die Therapie der Wahl, kann aber auch zu einer lebensbedrohlichen oder tödlichen GvHD führen und ist nicht für alle Patienten verfügbar [23, 71]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eine unselektierte Donor-Lymphozyten-Infusion ist aufgrund des GvHD-Risikos keine Option [23, 71]. • Es kann eine Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen zur Behandlung eingesetzt werden, die behandlungsbedingte Sterblichkeit ist jedoch hoch (bis zu 80 %), hauptsächlich aufgrund von opportunistischen Infektionen [78]. • Bei schlechtem Gesundheitsstatus kann eine palliative Versorgung die beste Option sein [23, 24, 49, 79].

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.

EBV⁺ PTLD ist eine aggressiv verlaufende hämatologische Krebserkrankung, die nach einer Organtransplantation oder nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation auftreten kann und mit einer hohen Mortalität einhergeht [7, 20]. Die betroffenen Patienten werden patientenindividuell gemäß Leitlinien mit einer reduzierten Immunsuppression, Rituximab und/oder Chemotherapie – entweder allein, nacheinander oder in Kombination – behandelt [22, 23, 49–51]. Die in den aktuell vorliegenden Leitlinien empfohlenen unterschiedlichen Behandlungsstrategien sind ausführlich in Abschnitt 3.2.1 dargestellt; eine Übersicht zu den Empfehlungen findet sich in Tabelle 3-4.

Nicht zugelassene Arzneimittel

Obwohl alle bislang eingesetzten Therapien gängige medizinische Behandlungen sind, ist keine dieser Therapien gezielt für die Behandlung der EBV⁺ PTLD zugelassen; infolgedessen existiert auch außer Tabelecleucel keine in der EU zugelassene Therapie für EBV⁺ PTLD-Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.

Begrenzte Wirksamkeit der verfügbaren Therapien

Darüber hinaus sind die derzeitigen Behandlungsstrategien in ihrer Wirksamkeit begrenzt. Bei etwa 12 bis 27 % der SOT-PTLD-Patienten versagt die Erstbehandlung [4, 44, 80–82]. Und selbst unter einer risikostratifizierten Therapie lag das mediane Gesamtüberleben in der PTL D-1-Studie RSST nur bei 6,6 Jahren (95 %-KI [5,5; 7,6]) mit einem 3-Jahres-Überleben von 70 % (95 %-KI [62 %; 77 %]). Subgruppenauswertungen der 152 Patienten, die in 32 Zentren in Deutschland (72 Patienten), Belgien (36), Frankreich (24), Australien (7), Polen (7) und Italien (6) eingeschlossen worden waren, zeigten, dass die Lebenserwartung unter PR, Stable disease und progredienter Erkrankung stark reduziert war [4] (Abbildung 1).

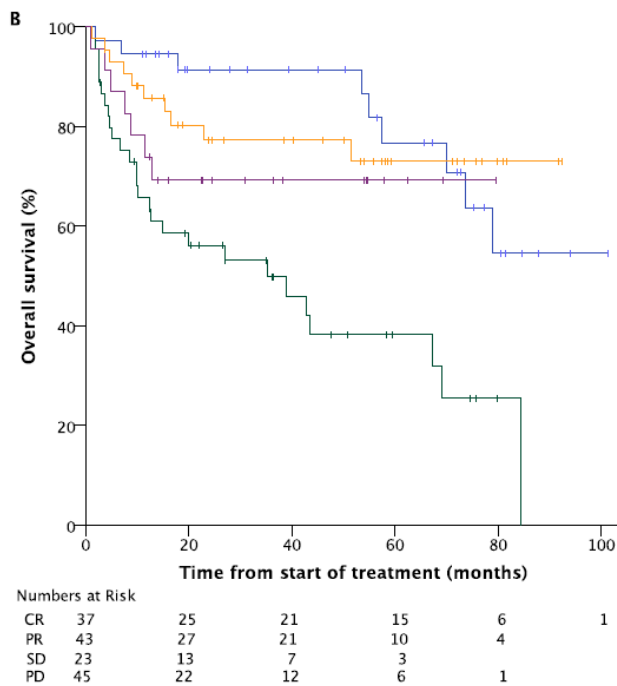


Abbildung 1: Gesamtüberleben nach Erstlinientherapie mit Rituximab stratifiziert nach Patienten mit CR, PR, Stable disease und Progression (PD) [4]

(Blau: CR, Orange: PR, Violett: Stable disease, Grün: PD; N=148)

Und auch unter einer modifizierten risikostratifizierten, sequentiellen Therapie lag die Mortalität nach zwei Jahren immer noch bei über 30 % (2-Jahres-Gesamtüberleben: 68 % (95 %-KI [55; 80]; Median: 5,1 Jahre) [82].

Bei HCT-Patienten versagt die Erstbehandlung sogar in bis zu 50 % der Fälle [38]. Ein retrospektiver Chart-Review ergab ein Gesamtüberleben von im Median 1,7 Monaten bei EBV⁺ PTL D-Patienten nach HCT, die zwischen 2000 und 2017 an vier Zentren in Frankreich behandelt worden waren und Rituximab oder Rituximab plus Chemotherapie erhalten hatten und refraktär waren [83].

Die Mortalität bei EBV⁺ PTL D nach Versagen der Ersttherapie ist somit erheblich.

Zum Gesamtüberleben von EBV⁺ PTLD-Patienten, die gegenüber Rituximab bzw. Rituximab und Chemotherapie refraktär sind oder einen Rückfall haben, und die eine Folgetherapie erhalten haben, liegen nur wenige Daten vor. Neben einem internationalen Chart-Review [41] konnten auf Basis einer systematischen Recherche [84] lediglich drei weitere Studien mit mindestens 10 Patienten identifiziert werden, in denen nicht Tabelecleucel im Fokus stand [85–87].

Während der Chart-Review die Vielfalt der derzeit eingesetzten Therapien in der Praxis dokumentiert, lag der Fokus in den drei anderen Studien auf DLI sowie CTL. Die Daten von *Kazi et al.* beschreiben dabei die Therapieergebnisse unter (nicht zugelassenen) CTL, die eine schottische Zellbank mit Genehmigung der *Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency* herstellt und für den individuellen Heilversuch zur Verfügung stellt [88]. *Dobrovina et al.* berichten über Erfahrungen mit DLI und CTL am New Yorker *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*. Und *Luo et al.* fassen die Therapieergebnisse unter DLI und CTL an der Universität von Peking zusammen.

Ein Vergleich der Daten macht deutlich, dass die konventionellen Therapieansätze unzureichend sind. Bei Patienten nach SOT zeigen sich große Unterschiede zwischen den Patienten des Chart-Reviews, die in den Jahren 2000 bis 2018 mit diversen Regimen therapiert wurden (OS im Median 9,7 Monate) [41], und Patienten, die zwischen 2011 und 2017 im individuellen Heilversuch CTL der schottischen Zellbank erhielten (OS im Median 46,4 Monate). Unter CTL betrug die Überlebenschance nach einem Jahr 70,0 % [87]. Dem gegenüber wurden unter Therapie mit Tabelecleucel Überlebenschancen zwischen 56,2 und 80,8 % nach einem Jahr und zwischen 40,0 und 80,8 % nach zwei Jahren erreicht (Modul 4).

Die Zahlen deuten darauf hin, dass bei SOT-Patienten mit aufbereiteten CTL deutlich bessere Therapieergebnisse erzielt werden können als mit den diversen in der Praxis eingesetzten Therapien. Mit Tabelecleucel steht damit das erste zugelassene Produkt für diese Patienten zur Verfügung.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei HCT-Patienten. Auch hier sind die Ergebnisse uneinheitlich. Bei *Dobrovina et al.* werden mit DLI und akademischen CTL Überlebenschancen von über 60 % nach einem Jahr und noch über 50 % nach zwei Jahren erreicht [85]. Diese sind konsistent mit den Daten der Tabelecleucel-Studien, in denen Überlebenschancen von 50,0 bis 70,1 % nach einem Jahr erreicht werden, die auch noch zwei Jahre nach der Tabelecleucel-Therapie andauerten. (Modul 4).

Die Daten zeigen den großen Bedarf zugelassener CTL, die nicht nur in singulären europäischen akademischen Zentren für den individuellen Heilversuch bei einzelnen Patienten zur Verfügung stehen.

Finanzieller Aufwand

Neben der klinischen Situation geht eine PTLD mit hohen Kosten für das Gesundheitswesen einher und gefährdet die erheblichen Investitionen, die getätigt wurden, um eine erfolgreiche Transplantation zu ermöglichen. So verursachen PTLD-Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach Diagnose sterben, 6-mal höhere Kosten pro Monat als diejenigen, die überleben [89, 90].

Für SOT-PTLD-Patienten, bei denen die Erstlinienbehandlung versagt, ist zudem die Belastung durch Krankenhausaufenthalte erheblich. Auf Basis deutscher Registerdaten wurde der durchschnittliche Anteil der Zeit, den EBV⁺ PTLD-Patienten aufgrund fehlenden Ansprechens oder Rückfall nach der PTLD-Diagnose im Krankenhaus verbringen, auf 20,5 % geschätzt (SD 27,6; Spanne 0,1–100), wobei durchschnittlich 9,5 % der Zeit auf der Intensivstation verbracht wurde (SD 22; Spanne 0–99,5). Die durchschnittliche Anzahl an PTLD-Krankenhausaufenthalten nach PTLD-Diagnose betrug bei dieser Patientengruppe 4 (SD 3,2; Spanne 1–12), die durchschnittliche Aufenthaltsdauer pro Krankenhausaufenthalt lag bei 23,8 Tagen (SD 22,6; Spanne 2–94) [76].

Zusammenfassung

Wenngleich sich die Ergebnisse in den letzten Jahren mit der Einführung neuer Ansätze zur Krankheitsprävention, wie z. B. EBV-Überwachung und präventive Therapie, sowie zur Behandlungsoptimierung, beispielsweise durch eine rechtzeitige Behandlung mit Rituximab, verbessert haben, ist die klinische Belastung der Patienten nach wie vor hoch. Die Sterblichkeitsrate liegt immer noch bei über einem Drittel der diagnostizierten Patienten und ist bei EBV⁺ PTLD-Patienten, bei denen die ersten Therapielinien versagen, noch höher.

Daher besteht ein erheblicher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen Behandlungen mit minimalen kurz- und langfristigen toxischen Effekten für Patienten mit EBV⁺ PTLD, die refraktär oder rezidivierend auf die Erstlinientherapie reagieren.

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.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu

erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die EBV⁺ PTLD ist eine seltene Erkrankung, deren Behandlung mit Tabelecleucel durch die Europäische Kommission den Status einer *Orphan Designation* (Behandlung eines seltenen Leidens) erhalten hat [91].

Die Anzahl betroffener Patienten in der EU wurde 2016 von der EMA auf 1,6 pro 10.000 Personen geschätzt. Dieser Wert liegt deutlich unter dem von der EMA festgelegten Schwellenwert von 500 von 1 Million Menschen für die Ausweisung eines Arzneimittels für seltene Leiden [91].

Ein systematischer Review, der die zwischen 2010 und 2020 veröffentlichte Literatur auswertete, zeigte große Unterschiede in den Inzidenzen der EBV⁺ PTLD bei SOT- und HCT-Patienten. Dies ist auf die Heterogenität der Studienpopulationen (z. B. SOT/HCT-Empfänger, Erwachsene/pädiatrische Patienten, Art des Organs) und die Methodik (z. B. einzelnes Zentrum, kleine Stichprobengrößen, retrospektive Daten, Zeitpunkt der Erhebung, Dauer der Nachbeobachtung) zurückzuführen [32].

Zudem werden seit 2016 sinkende Inzidenzraten beobachtet, was vor allem auf Verbesserungen der Therapiestandards zur Prävention der PTLD zurückzuführen ist [92–96].

Häufigkeit von Transplantationen in Deutschland

Im Jahr 2021 wurden in Deutschland 3.379 allogene Stammzelltransplantationen durchgeführt (Abbildung 2). Der Anteil an Patienten <18 Jahren mit allogener Ersttransplantation lag zwischen 1998 und 2021 bei 10 % [97].

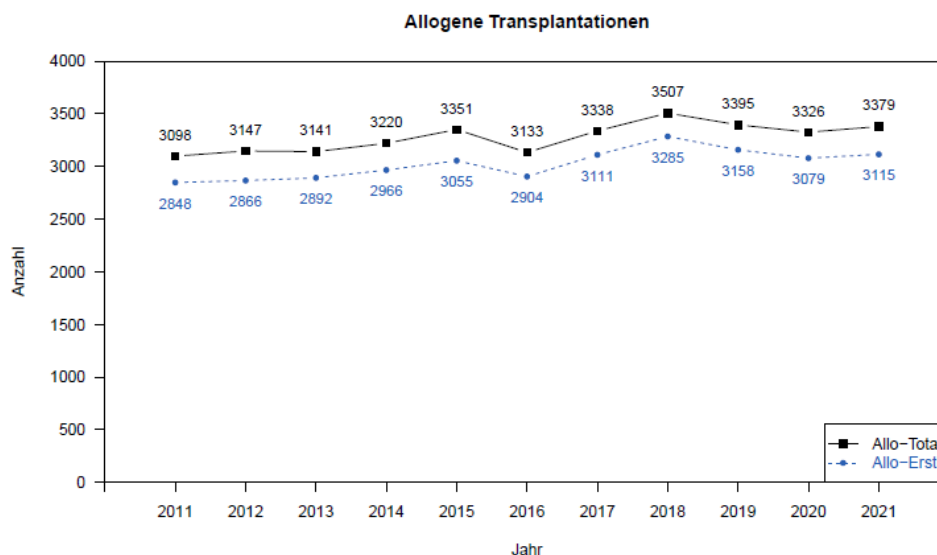


Abbildung 2: Entwicklung der Fallzahlen allogener Blutstammzelltransplantationen in Deutschland 2011 bis 2021 [97]

Gemäß Jahresbericht der Deutschen Gesellschaft für Organtransplantation wurden im Jahr 2021 bundesweit 3.508 Organe transplantiert (Abbildung 3). Davon erfolgten 279 Transplantationen bei Kindern <16 Jahren [98].

JAHR	2016	2017	2018	2019	2020	2021	
	297	257	318	344	339	329	● Herz
	328	309	375	361	344	283	● Lunge
	2.094	1.921	2.291	2.132	1.909	1.992	● Niere
	597	557	638	520	450	475	davon nach Lebendspende
	888	823	877	831	826	834	● Leber
	50	61	52	54	52	54	davon nach Lebendspende
	12	2	5	1	0	0	davon nach Dominospende
	97	72	95	94	92	65	● Pankreas
	4	3	3	5	8	5	● Darm
	3.708	3.385	3.959	3.767	3.518	3.508	

Quelle: Eurotransplant

Abbildung 3: Entwicklung der Fallzahlen transplantierte Organe in Deutschland 2016 bis 2021 [98]

Inzidenz der PTLD

Organtransplantationen

In den Studien, die im oben genannten systematischen Review identifiziert wurden, lag die Inzidenz ein Jahr nach Transplantation (für verschiedene Transplantationstypen) zwischen 0,1 % und 4,9 %, und die 5-Jahres-Inzidenz reichte von 0,7 % bis 12,1 % [32]. Betrachtet man ausschließlich europäische Kohorten aus neueren Publikationen seit 2017, so liegen die Inzidenzraten zwischen 0,14 % und 3,22 % insgesamt und je nach transplantiertem Organ bei 1,36 % für Herz [99], 1,13 % bis 2,97 % für Leber [99–101], 1,5 % bis 1,64 % für Lunge [99, 102] und 0,14 % bis 3,22 % für Niere [99, 103–110].

Tabelle 3-15 zeigt eine Übersicht europäischer Studien seit 2017, die in einem Update der o. g. Recherche identifiziert wurden (Abschnitt 3.2.6) Bis auf die Schweizer Untersuchung verfolgten alle Untersuchungen einen retrospektiven Ansatz [111].

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

Tabelle 3-6: Untersuchungen zur Inzidenz der SOT-PTLD

Erstautor und Publikationsjahr	Land (Anzahl Zentren)	Studienzeitraum	Alterskohorte	Anzahl transplantierte Patienten)	Dauer der Nachbeobachtung ^a	Inzidenz
Abu-Shanab 2018 [112]	Irland (landesweit)	Januar 1993 bis Oktober 2014	Erwachsene	756	nicht berichtet	2,6 %
Baker 2021 [8]	Europa (13)	2012-2016	Pädiatrische Patienten	2.329	nicht berichtet	7,8 %
Bernal Bellido 2018 [113]	Spanien (1)	1990-2015	Erwachsene	1.071	Median (Spanne): 4,9 Jahre (0-25)	1,7 %
Cambier 2018 [114]	Belgien (1)	1974-2012	Erwachsene	2.949	Median (Spanne): 17 Jahre (1,6-42)	0,8 %
Chiou 2020 [115]	UK (1)	1989-2016	Pädiatrische Patienten	921	Median (Spanne): 8 Jahre (0-25)	Dünndarm: 14,9 % Leber: 2,8 %
Chmelova 2018 [116]	Tschechische Republik (1)	1995-2016	Erwachsene	1.295	nicht berichtet	2,2 %
Ekman-Joelsson 2017 [117]	Schweden (1)	Januar 1989 bis Dezember 2014	Pädiatrische Patienten	71	Mittelwert (Spanne): PTLD-Patienten: 5,5 Jahre (0,5-21,9) nicht PTLD: 10,2 Jahre (0,02-25,2)	14,1 %
Gerlach 2020 [118]	UK (1)	1989-2014	Pädiatrische Patienten	90	nicht berichtet	2,2 %
Guerrero Ramos 2018 [108]	Spanien (1)	2005-2017	Erwachsene	2.193	nicht berichtet	1,0 %
Lopes 2019 [119]	Portugal (1)	1985-2018	Erwachsene und Kinder	3.878	nicht berichtet	1,1 %

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

Erstautor und Publikationsjahr	Land (Anzahl Zentren)	Studienzeitraum	Alterskohorte	Anzahl transplantiertes Patienten)	Dauer der Nachbeobachtung ^a	Inzidenz
Lucidi 2021 [120]	Italien (3)	2000-2015	Erwachsene	789	Median (IQR): 6,8 Jahre [81 Monate (38-124)]	5 Jahre: 1,0 % ^b 10 Jahre: 1,6 % 15 Jahre: 2,2 %
Martinez-Calle 2017 [60]	Spanien (1)	1984-2009	Erwachsene	1.335	nicht berichtet	1,8 %
Mazucotelli 2017 [121]	Italien (1)	1997-2012	Erwachsene	735	Median (IQR): 6,0 Jahre (2,7-9,9)	1,8 %
Nordin 2018 [122]	Schweden, Norwegen, Finnland, Dänemark (landesweit)	1982-2013	Erwachsene	4.246	Mittelwert (SD): 6,6 Jahre (6,2)	1,3 %
Offor 2021 [123]	UK (1)	Januar 2000-Dezember 2015 (Zeitraum von 16 Jahren)	Pädiatrische Patienten	200	Nachbeobachtungszeit nach Transplantation im Median (IQR): 6,5 Jahre (3,6-10,3)	21,1 % ^b
O'Neill 2019 [124]	Irland (3; landesweit)	1994-2014	Erwachsene	3.346	nicht berichtet	5 Jahre: 0,3 % (95 %-KI: 0,1; 0,5) 10 Jahre: 1,6 % (95 %-KI: 1,1; 2,2) 15 Jahre: 2,4 % (95 %-KI: 1,7; 3,3)
O'Regan 2017 [109]	Irland (landesweit)	1991-2010	Erwachsene	1.996	Median: 9,1 Jahre	1 Jahr: 0 % ^b 2 Jahre: 0,2 % (95 %-KI: 0,1; 0,5) 3 Jahre: 0,2 % (95 %-KI: 0,1; 0,6) 5 Jahre: 0,2 % (95 %-KI: 0,1; 0,6) 10 Jahre: 1,8 % (95 %-KI: 1,2; 2,7) 15 Jahre: 3,1 % (95 %-KI: 2,1; 4,4)

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

Erstautor und Publikationsjahr	Land (Anzahl Zentren)	Studienzeitraum	Alterskohorte	Anzahl transplantiertter Patienten)	Dauer der Nachbeobachtung ^a	Inzidenz
Rademacher 2017 [101]	Deutschland (1)	September 1988 bis Dezember 2006	Erwachsene	1.616	Median: 14,1 Jahre	1 Jahr: 0,6 % ^b 5 Jahre: 1,6 % 10 Jahre: 2,3 % 15 Jahre: 3,4 % 20 Jahre: 4,0 % 25 Jahre: 4,0 %
Roest 2022 [125]	Niederlande (1)	Januar 1998 bis Oktober 2020	Pädiatrische Patienten	64	Median (IQR): 7,4 Jahre (3,1-10,5)	12,5 %
Romero 2018 [99]	Spanien (1)	Januar 1988 bis Juni 2014	Erwachsene und pädiatrische Patienten	5.392	nicht berichtet	1 Jahr: 0,2 % ^b 5 Jahre: 0,5 % 10 Jahre: 0,9 % 20 Jahre: 1,7 %
Santarsieri 2022 [126]	UK (2)	2000-2021	Erwachsene und pädiatrische Patienten	5.365	Median: 7,7 Jahre	5 Jahre: 1,8 % ^b 10 Jahre: 2,7 % 15 Jahre: 4,2 % 20 Jahre: 5,9 %
Secnik 2019 [127]	Tschechische Republik (1)	1966-2015	Erwachsene und pädiatrische Patienten	1.677	Median (IQR): 8,0 Jahre (4,0-12,0)	2,8 %
Steiner 2018 [128]	Schweiz	Mai 2008 bis Dezember 2014	Erwachsene	2.942	Median (Spanne): 33 Monate (6-63)	0,5 Jahre: 0,2 % (95 %-KI: 0,1; 0,5) ^b 1 Jahr: 0,2 % (95 %-KI: 0,1; 0,5) 5 Jahre: 1,0 % (95 %-KI: 0,5; 1,8)
Taborelli 2018 [129]	Italien (9)	1985-2014	Erwachsene	2.832	Median (IQR): 5,4 Jahre (2,4-10,0)	1,3 %
Walti 2020 [111]	Schweiz (landesweit)	Mai 2008 bis Juni 2019	Erwachsene	4.765	Median (IQR): 4,61 Jahre (2,2-7,62)	1,2 %

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

Erstautor und Publikationsjahr	Land (Anzahl Zentren)	Studienzeitraum	Alterskohorte	Anzahl transplantiertter Patienten)	Dauer der Nachbeobachtung^a	Inzidenz
Wareham 2018 [130]	Dänemark (1)	2004-2014	Erwachsene und pädiatrische Patienten	1.650	Median (IQR): 3,5 Jahre (1,2-6,7) ^c	2,7 %
Zilinska 2017 [104]	Slowakei (4)	2007-2015	Erwachsene	1.421	1-7 Jahre	0,1 %

a: Zeit seit Transplantation für die gesamte Kohorte
b: kumulierte Inzidenz
c: SOT und HCT
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Stammzelltransplantation

Für HCT-Patienten wird in der Literatur ebenfalls eine große Bandbreite an Schätzungen zur PTLD-Inzidenz angegeben, die in Europa von 0,8 % bei 12.641 spanischen Patienten über einen Zeitraum von 15 Jahren (2000-2015) [38] bis zu 4 % bei einer Kohorte von 1.021 Patienten, die in Schweden über einen Zeitraum von 15 Jahren (1996-2011) eine allogene HCT erhielten, [63] reicht. Aufgrund der Fortschritte bei den Präventionsmaßnahmen ist davon auszugehen, dass die Inzidenz von PTLD nach HCT in der heutigen Praxis höchstwahrscheinlich den niedrigeren veröffentlichten Schätzungen entspricht. Fast alle PTLD-Fälle treten innerhalb eines Jahres nach einer HCT auf [11, 23, 131]. Tabelle 3-7 gibt einen Überblick über die Untersuchungen dazu, die alle retrospektiv angelegt waren.

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

Tabelle 3-7: Untersuchungen zur Inzidenz der HCT-PTLD

Erstautor und Publikationsjahr	Land (Anzahl Zentren)	Studienzeitraum	Alterskohorte	Anzahl transplantierter Patienten)	Dauer der Nachbeobachtung ^a	Inzidenz
García-Cadenas 2019 [38]	Spanien (14)	2000-2015	Erwachsene und pädiatrische Patienten	12.641	n. b.	0,8 %
Romero 2018 [99]	Spanien (1)	Januar 1988 bis Juni 2014	Erwachsene und pädiatrische Patienten	1.030	n. b.	2 Jahre: 2 % ^b
Wareham 2018 [130]	Dänemark (1)	2004-2014	Erwachsene und pädiatrische Patienten	992	Median (IQR): 3,5 Jahre (1,2-6,7) ^c	3,4 %

a: Zeit seit Transplantation für die gesamte Kohorte
b: kumulierte Inzidenz
c: SOT und HCT
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

Inzidenz der EBV⁺ PTLD

Ein Update der Recherche von *Snook et al.* 2020 zeigte ein breites Spektrum von Angaben zur Häufigkeit einer EBV-Positivität.

Bei den SOT-Patienten reichen die Angaben von 27 % bei 1.335 neu diagnostizierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie an der *Clinica Universidad de Navarra*, Pamplona in Spanien in den Jahren 1984-2009 [60] bis hin zu allen 735 Patienten mit Nierentransplantation am italienischen *Department of Nephrology of the ASST Spedali Civili and University of Brescia* in den Jahren 1997-2012 [121] oder ebenfalls allen Kindern nach Herz- oder intestinalen Transplantation in einer britischen und einer niederländischen Studie [118, 125].

Bei den HCT-Patienten wurde in einer großen spanischen Studie mit 12.641 erwachsenen und pädiatrischen Patienten in den Jahren 2000-2015 über die Hälfte der Patienten EBV⁺ getestet [38]. In einer anderen, deutlich kleineren spanischen Studie aus den Jahren 1988-2014 lagen die Raten bei 100 % [99].

Häufigkeit des fehlenden Ansprechens auf oder von Rückfällen nach Rituximab oder Rituximab/Chemotherapie

Bis zu 27 % der SOT-Patienten sind refraktär gegenüber der Erstbehandlung [4, 44, 61, 81, 82]. Bei bis zu 50 % der HCT-PTLD-Patienten versagt die Erstbehandlung mit Rituximab [38, 62].

Zur Rückfallhäufigkeit konnten keine verwertbaren Daten identifiziert werden. ATARA geht von einer Rückfallrate von 18,8 % aus [132].

EBV⁺ PTLD bei Kindern

Bei Kindern ist PTLD die häufigste maligne Erkrankung nach einer Transplantation [21]. Zwar konnten durch Organtransplantationen in den letzten Jahren eine höhere Lebenserwartung und -qualität bei terminalen Organerkrankungen erzielt werden, doch erhöht die medikamentöse Immunsuppression die Gefahr für Infektionen und Tumorerkrankungen, insbesondere bei Kindern. Pro Jahr erkranken nach Angaben des PED-PTLD-Registers in Hannover ungefähr 15 bis 20 Kinder in Deutschland an einer PTLD [21], was auf eine Inzidenz deuten würde, die deutlich über den Angaben in der Literatur liegt.

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.

Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der EBV⁺ PTLD in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre konnten keine Daten identifiziert werden.

Ein Anstieg aufgrund des demografischen Wandels einhergehend mit einer Verbesserung der Diagnose- und Therapiemöglichkeiten wird als möglich angesehen. Inwieweit eine weitere

Verbesserung des Transplantationsmanagements dieser Entwicklung entgegenwirkt, kann derzeit nicht abgeschätzt werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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)
Tabelecleucel	8-35	7-30

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

Schritt 1: Anzahl Transplantationen

Die Anzahl der Transplantationen wurde den aktuellen Jahresberichten der Deutschen Stiftung Organtransplantation für die SOT bzw. des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation für die HCT entnommen. In beiden Quellen werden die Transplantationszahlen für das Jahr 2021 berichtet, und beide machen Angaben zum Anteil der Kinder an den Transplantierten [97, 98].

Schritt 2: Häufigkeit einer PTLD

Tabelecleucel wurde in den Studien, die in Modul 4 berichtet werden, über zwei im Median 35-tägige Zyklen hinweg verabreicht. Eine Therapie ist somit zum Zeitpunkt indiziert, an dem eine PTLD auftritt bzw. die Erstlinientherapie nicht ausreichend anspricht oder ein Rückfall auftritt. Es erfolgt keine Dauerbehandlung. Daher wurden die Inzidenzen herangezogen.

In der Literatur werden teils Angaben zum Anteil der Patienten mit PTLD an der Anzahl der transplantierten Patienten gemacht. Teilweise werden kumulative Inzidenzen angegeben. In beiden Fällen beziehen sich die Angaben auf unterschiedliche Zeiträume, die von einigen Monaten bis zu vielen Jahren reichen. Die Inzidenzen wurden daher auf ein Jahr heruntergerechnet.

Aufgrund der unterschiedlichen Untersuchungssettings, -zeiträume, Populationsgrößen sowie Zusammensetzung der Patienten in den 20 herangezogenen europäischen Studien [8, 99, 101, 109, 111, 113–115, 117, 120–130] wurde auf die Berechnung eines Mittelwerts oder Medians der Patientenzahlen verzichtet. Stattdessen wurde mit Spannen gerechnet, in welchen jeweils die niedrigsten und höchsten Zahlenwerte aus den Quellen berücksichtigt wurden.

Die Studien zu den Inzidenzen betrachteten teils altersgemischte Populationen und differenzierten nicht zwischen den Inzidenzen bei Kindern bzw. Jugendlichen und Erwachsenen. Andere Studien betrachteten ausschließlich pädiatrische Patienten oder Erwachsene. Um keine relevanten Quellen auszuschließen und die Berechnung der Patientenzahlen im Bereich der Erwachsenenmedizin und Pädiatrie zu ermöglichen, wurden daher zwei parallele Berechnungswege gewählt: Einerseits wurden Spannen auf Basis der Studien mit altersgemischten Kohorten für SOT- und HCT-Patienten herangezogen. Andererseits wurden Spannen jeweils auf der Basis von Studien bei Kindern/Jugendlichen bzw. Erwachsenen verwendet.

Zur Berechnung der Anzahl an Patienten mit einer PTLD wurden die Transplantationszahlen mit den Inzidenzen multipliziert. Für die altersdifferenzierten Kohorten wurden hierfür zuerst die Patientenzahlen für Kinder und Erwachsene getrennt berechnet und dann addiert.

Schritt 3: Häufigkeit einer EBV⁺ PTLD

Bei der Berechnung der Anzahl an Patienten mit EBV-Assoziation wurde analog verfahren wie bei der Berechnung der inzidenten Fälle. Demnach wurden sowohl Häufigkeiten für altersgemischte als auch altersdifferenzierte Kohorten herangezogen. Zur Berechnung der Anzahl an Patienten mit einer EBV⁺ PTLD wurden die Zahlen der Patienten mit PTLD mit den Häufigkeiten einer EBV-Assoziation multipliziert. Für die altersdifferenzierten Kohorten wurden hierfür zuerst die Patientenzahlen für Kinder und Erwachsene getrennt berechnet und dann addiert.

Insgesamt standen 18 Publikationen aus Europa zur Verfügung [38, 60, 99, 108, 109, 111, 113–115, 118, 120, 121, 123, 125, 126, 128, 130, 133].

Schritt 4: Häufigkeit des fehlenden Ansprechens auf oder von Rückfällen unter Rituximab oder Rituximab/Chemotherapie

Zur Häufigkeit des Nichtansprechens auf die Erstlinientherapie einer SOT-PTLD (definiert als Nicht-Erreichen eines ORR) lagen fünf internationale Quellen vor, aus denen wie bei den vorherigen Schritten die Maximal- und Minimalwerte entnommen werden konnten [4, 44, 80–82]. Für die HCT fanden sich zwei Publikationen [38, 62]. Durch Multiplikation der Häufigkeiten eines fehlenden Ansprechens mit der Anzahl an Patienten mit EBV⁺ PTLD wurden zwei Spannen für die Anzahl von Patienten in der Zulassungsindikation von Tabelecleucel ermittelt: Auf Basis des Berechnungswegs 1 (Kohorten mit allen Altersgruppen) ergibt sich eine Spanne von 5–21 refraktären Patienten, mit Berechnungsweg 2 (altersdifferenzierte Kohorten) eine Spanne von 5–28 Patienten.

Verwendbare Daten zur Häufigkeit von Rückfällen konnten nicht identifiziert werden. Teils waren die Operationalisierungen und der Zeitraum der Nachbeobachtungsdauer unklar, teils waren nicht alle relevanten Patienten nachbeobachtet worden, teils waren die Patienten zu großen Teilen nicht mit Rituximab bzw. Rituximab und Chemotherapie vorbehandelt, da die berichteten Daten bis in die frühen 1970er Jahre zurückreichten. Allerdings hatte ATARA im EMA-Verfahren eine Rate von 18,8 % geschätzt [132]. In der Berechnung der Zielpopulation wurde angenommen, dass von den nicht refraktären Patienten jeweils 18,8 % pro Jahr einen Rückfall erleiden und für eine Tabelecleucel-Therapie infrage kommen. Auf Grundlage dieses Wertes wurden mit beiden Berechnungswegen 2–6 zusätzliche Patienten pro Jahr ermittelt.

Schritt 5: Anzahl der GKV-Patienten

Zur Berechnung der GKV-Patienten in der Zulassungsindikation wurden die aktuellsten Zahlen zur Bevölkerung in Deutschland vom 31.12.2021 herangezogen [134] sowie die GKV-Mitgliederstatistik KM1 mit Stand vom 01.09.2022 [135].

Hieraus ergibt sich ein Anteil von GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung von 88 %, der auf die berechneten Spannen der Zielpopulation angewandt wurde. Die resultierende Spanne beträgt 7-30 Fälle mit EBV⁺ PTLD in der Zielpopulation innerhalb der GKV (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Berechnung der Zielpopulation

	SOT ^a	HCT ^a	Gesamt ^a	Quellen/Erläuterung
Anzahl Transplantationen in Deutschland 2021				
Alle Patienten	3.508	3.379	6.887	SOT: Deutsche Stiftung Organtransplantation, Jahresbericht 2021 [98] HCT: Deutsches Register für Stammzelltransplantation, Jahresbericht 2021 [97]
Erwachsene	3.229	3.041	6.270	berechnet (alle Patienten abzüglich Kinder)
Kinder	279	338	617	SOT: Kinder (<16) Deutsche Stiftung Organtransplantation, Jahresbericht 2021 [98] HCT: Kinder (<18) Deutsches Register für Stammzelltransplantation, Jahresbericht 2021 [97]

	SOT ^a	HCT ^a	Gesamt ^a	Quellen/Erläuterung
Inzidenz PTLD				
<i>Berechnungsweg 1</i>				
Kohorten mit allen Altersgruppen (Minimalwert)	0,09 %	0,97 %		SOT: Romero 2018 [99] HCT: Wareham 2018 [130]
Kohorten mit allen Altersgruppen (Maximalwert)	0,77 %	0,97 %		SOT: Wareham 2018 [130] HCT: Wareham 2018 [130]
<i>Berechnungsweg 2</i>				
Erwachsene (Minimalwert)	0,05 %	1,00 %		SOT: Cambier 2018 [114] ^b HCT: Romero 2018 [99]
Erwachsene (Maximalwert)	0,60 %	1,00 %		SOT: Rademacher 2017 [101] HCT: Romero 2018 [99]
Kinder (Minimalwert)	0,35 %	n. v.		SOT: Chiou 2020 [115]
Kinder (Maximalwert)	3,20 %	n. v.		SOT: Offor 2021 [123]
Anzahl Patienten mit PTLD				
<i>Berechnungsweg 1</i>				
Kohorten mit allen Altersgruppen (Minimalwert)	3	33	36	Berechnung auf Basis gemischter Kohorten
Kohorten mit allen Altersgruppen (Maximalwert)	27	33	60	Berechnung auf Basis gemischter Kohorten
<i>Berechnungsweg 2</i>				
Alle Patienten (Minimalwert)	3	34	36	Summe Erwachsene und Kinder
Alle Patienten (Maximalwert)	28	34	62	Summe Erwachsene und Kinder
Erwachsene (Minimalwert)	2	30	32	
Erwachsene (Maximalwert)	19	30	50	
Kinder (Minimalwert)	1	3	4	für HCT: Inzidenz aus gemischter Kohorte
Kinder (Maximalwert)	9	3	12	für HCT: Inzidenz aus gemischter Kohorte

	SOT ^a	HCT ^a	Gesamt ^a	Quellen/Erläuterung
Häufigkeit EBV-Positivität				
<i>Berechnungsweg 1</i>				
Kohorten mit allen Altersgruppen (Minimalwert)	47 %	52 %		SOT: Romero 2018 [99] HCT: García-Cadenas 2019 [38]
Kohorten mit allen Altersgruppen (Maximalwert)	65 %	100 %		SOT: Santarsieri 2022 [126] HCT: Romero 2018 [99]
<i>Berechnungsweg 2</i>				
Erwachsene (Minimalwert)	27 %	n. v.		SOT: Martinez-Calle 2017 [60]
Erwachsen (Maximalwert)	100 %	n. v.		SOT: Mazucotelli 2017 [121]
Kinder (Minimalwert)	37 %	n. v.		SOT: Offor 2021 [123]
Kinder (Maximalwert)	100 %	n. v.		SOT: Roest 2022 [125], Gerlach 2020 [118]
Anzahl EBV⁺ Patienten				
<i>Berechnungsweg 1</i>				
Kohorten mit allen Altersgruppen (Minimalwert)	1	17	19	
Kohorten mit allen Altersgruppen (Maximalwert)	18	33	50	
<i>Berechnungsweg 2</i>				
Alle Patienten (Minimalwert)	1	18	18	Summe Erwachsene und Kinder
Alle Patienten (Maximalwert)	28	34	62	Summe Erwachsene und Kinder
Erwachsene (Minimalwert)	0	16	16	für HCT: Häufigkeit aus gemischter Kohorte
Erwachsene (Maximalwert)	19	30	50	für HCT: Häufigkeit aus gemischter Kohorte
Kinder (Minimalwert)	0	2	2	für HCT: Häufigkeit aus gemischter Kohorte
Kinder (Maximalwert)	9	3	12	für HCT: Häufigkeit aus gemischter Kohorte

	SOT ^a	HCT ^a	Gesamt ^a	Quellen/Erläuterung
Häufigkeit refraktärer Patienten				
Alle Patienten (Minimalwert)	12 %	30 %		SOT: Gonzalez-Barca 2021 [61] HCT: Fox 2014 [62]
Alle Patienten (Maximalwert)	27 %	49 %		SOT: Trappe 2017 [4] HCT: Garcia-Cadenas 2019 [38]
Anzahl refraktärer Patienten				
<i>Berechnungsweg 1</i>				
Kohorten mit allen Altersgruppen (Minimalwert)	0	5	5	
Kohorten mit allen Altersgruppen (Maximalwert)	5	16	21	
<i>Berechnungsweg 2</i>				
Alle Patienten (Minimalwert)	0	5	5	Summe Erwachsene und Kinder
Alle Patienten (Maximalwert)	10	18	28	Summe Erwachsene und Kinder
Erwachsene (Minimalwert)	0	5	5	
Erwachsene (Maximalwert)	8	17	24	
Kinder (Minimalwert)	0	1	1	
Kinder (Maximalwert)	2	2	4	
Häufigkeit rezidivierender Patienten				
Alle Patienten (Minimalwert)	19 %	19 %		SOT und HCT: Atara 2022 [132]
Alle Patienten (Maximalwert)	19 %	19 %		SOT und HCT: Atara 2022 [132]
Anzahl rezidivierender Patienten				
<i>Berechnungsweg 1</i>				
Kohorten mit allen Altersgruppen (Minimalwert)	0	2	2	
Kohorten mit allen Altersgruppen (Maximalwert)	2	3	6	

	SOT^a	HCT^a	Gesamt^a	Quellen/Erläuterung
<i>Berechnungsweg 2</i>				
Alle Patienten (Minimalwert)	0	2	2	Summe Erwachsene und Kinder
Alle Patienten (Maximalwert)	3	3	6	Summe Erwachsene und Kinder
Erwachsene (Minimalwert)	0	2	2	
Erwachsene (Maximalwert)	2	3	5	
Kinder (Minimalwert)	0	0	0	
Kinder (Maximalwert)	1	0	2	
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation				
<i>Berechnungsweg 1</i>				
Kohorten mit allen Altersgruppen (Minimalwert)	0	7	8	
Kohorten mit allen Altersgruppen (Maximalwert)	7	19	26	
<i>Berechnungsweg 2</i>				
Alle Patienten (Minimalwert)	0	8	8	Summe Erwachsene und Kinder
Alle Patienten (Maximalwert)	13	21	35	Summe Erwachsene und Kinder
GKV-Versicherte				
Bevölkerung Deutschland			83.237.124	Destatis Stand 31.12.2021 [134]
Versicherte GKV			73.065.730	KM1 01.09.2022 [135]
Anteil GKV- Versicherter an Bundesbevölkerung			88 %	

	SOT ^a	HCT ^a	Gesamt ^a	Quellen/Erläuterung
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation				
<i>Berechnungsweg 1</i>				
Kohorten mit allen Altersgruppen (Minimalwert)			7	
Kohorten mit allen Altersgruppen (Maximalwert)			23	
<i>Berechnungsweg 2</i>				
Alle Patienten (Minimalwert)			7	
Alle Patienten (Maximalwert)			30	
<p>a: Für die Anzahl Patienten sind jeweils gerundete Werte angegeben. Die Berechnungen beruhen jedoch auf den ungerundeten Zahlenwerten, sodass sich z. B. beim Aufaddieren der gerundeten Zahlen Abweichungen ergeben können.</p> <p>b: Bei O'Regan 2017 [109] liegt der Wert bei 0 %; es wurde jedoch der zweithöchste Wert herangezogen, um die Multiplikation mit 0 zu vermeiden).</p> <p>Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.</p>				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Tabelecleucel	Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV ⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.	beträchtlich	7–30

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Tabelecleucel wurde wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben geschätzt. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebietes liegt für die gesamte Patientenpopulation vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

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.

Häufigkeit von Transplantationen in Deutschland

Die Zahlen für die Häufigkeiten von Transplantationen wurden dem Register der Deutschen Stiftung Organtransplantation sowie dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation für das Jahr 2021 entnommen [97, 98].

Inzidenz der PTLD bzw. EBV⁺ PTLD

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung steht Literatur zur Epidemiologie der EBV⁺ PTLD in Deutschland nur in begrenztem Umfang zur Verfügung. Daher wurde neben dem primären Ziel, der strukturierten Suche nach Originaldaten zur Epidemiologie der EBV⁺ PTLD in Deutschland, zusätzlich nach Daten aus Europa gesucht.

Die Grundlage der Recherche bildete ein systematischer Review aus dem Jahr 2020, der 183 internationale Publikationen zur Epidemiologie identifiziert hatte [32].

Ende August 2022 erfolgte eine zusätzliche strukturierte Suche, um neuere und ggf. weitere Literatur zu identifizieren. Der Fokus der Suche lag dabei auf Daten zur Inzidenz von PTLD sowie dem Anteil von EBV⁺ Patienten an den PTLD-Patienten. Die Suche erfolgte in der Datenbank MEDLINE (Plattform: PubMed) sowie mittels Handsuche in den Referenzen der identifizierten Volltexte. Ziel war es, soweit möglich auch zwischen Kindern und Erwachsenen zu differenzieren.

Zur Identifikation relevanter Publikationen wurden die in Tabelle 3-11 genannten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Publikationen, die im Zuge der Suche in der MEDLINE-Datenbank identifiziert wurden, wurden anhand des Abstracts (bzw. des Titels, falls kein Abstract vorliegend) auf Relevanz selektiert. Auf Ebene des Abstracts bzw. Titels nicht ausgeschlossener Publikationen wurde der Volltext gesichtet und erneut hinsichtlich der in Tabelle 3-11 genannten Kriterien bewertet. Im Rahmen der Handsuche identifizierte Publikationen wurden unmittelbar hinsichtlich der definierten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent.

Tabelle 3-11: Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturrecherche zur Epidemiologie

Kriterium	Einschluss	Ausschluss
Population [E1]	Patienten mit PTLD oder EBV ⁺ PTLD	Patienten mit abweichenden Erkrankungen
Studienart / Design [E2]	Originalerhebung zu deutschen oder europäischen transplantierten Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • Angaben suffizienter Repräsentativität und Qualität • Angaben zur Inzidenz der PTLD • Angaben zur Inzidenz einer EBV⁺ PTLD • Angaben zum Anteil von EBV⁺ an PTLD-Patienten 	Sekundärliteratur Patientenkohorte vollständig außerhalb Europas Selektierte PTLD-Patienten
Publikationsdatum, Datenbasis [E3]	Publikation ab 2017 (bis Ende August 2022)	Publikationen vor 2017
Sprache [E4]	Publikation/Quelle in deutscher oder englischer Sprache vorliegend	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
Publikationstyp [E5]	Volltexte, Abstracts, Poster, offizielle Papiere, Pressemitteilungen etc.	Redundanz: Untersuchungen/Publicationen ohne relevante Zusatzinformationen
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis		

Suchbegriffe und Suchalgorithmen

Die Recherchen wurden am 26.08.2022 in der Datenbank MEDLINE (Plattform: PubMed) durchgeführt. Parallel dazu wurde eine Handsuche in den Referenzlisten identifizierter Publikationen durchgeführt.

Die in den Recherchen verwendeten Suchtermini und Filter der Suche in MEDLINE sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Suchtermini zur Recherche in der MEDLINE-Datenbank

Suchbegriffe	Hits
Search: #6 AND #30 Filters: from 2017 - 2022	22
Search: #6 AND #30	63
Search: #11 AND #29	810
Search: #24 OR #28	3,349
Search: #24 AND #27	1,915
Search: #25 OR #26	42,058
Search: Epstein-Barr virus[Title/Abstract]	35,249
Search: ebv[Title/Abstract]	28,685
Search: #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	3,349

Suchbegriffe	Hits
Search: PTLT[Title/Abstract]	2,388
Search: posttransplant lymphoproliferative disease[Title/Abstract]	379
Search: posttransplant lymphoproliferative disorder[Title/Abstract]	689
Search: Post-transplantation lymphoproliferative disorder[Title/Abstract]	189
Search: Post-transplantation lymphoproliferative disease[Title/Abstract]	92
Search: #13 AND #17	1,118
Search: #15 OR #16	33,373
Search: posttransplant[Title/Abstract]	31,779
Search: post-transplant[Title/Abstract]	20,339
Search: #12 OR #13	9,34
Search: Lymphoproliferative Disease[Title/Abstract]	4,102
Search: Lymphoproliferative Disorder[Title/Abstract]	5,476
Search: #7 OR #8 OR #9 OR #10	1,708,609
Search: incidence[Title/Abstract]	862,603
Search: prevalence[Title/Abstract]	741,894
Search: incidence[MeSH Terms]	294,793
Search: prevalence[MeSH Terms]	333,624
Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1,894,156
Search: Albania[Title/Abstract] OR Andorra[Title/Abstract] OR Armenia[Title/Abstract] OR Austria[Title/Abstract] OR Azerbaijan[Title/Abstract] OR Belarus[Title/Abstract] OR Belgium[Title/Abstract] OR Bosnia[Title/Abstract] AND Herzegovina[Title/Abstract] OR Bulgaria[Title/Abstract] OR Croatia[Title/Abstract] OR Cyprus[Title/Abstract] OR Czech Republic[Title/Abstract] OR Denmark[Title/Abstract] OR Estonia[Title/Abstract] OR Finland[Title/Abstract] OR France[Title/Abstract] OR Georgia[Title/Abstract] OR Germany[Title/Abstract] OR Greece[Title/Abstract] OR Hungary[Title/Abstract] OR Iceland[Title/Abstract] OR Ireland[Title/Abstract] OR Italy[Title/Abstract] OR Kazakhstan[Title/Abstract] OR Latvia[Title/Abstract] OR Liechtenstein[Title/Abstract] OR Lithuania[Title/Abstract] OR Luxembourg[Title/Abstract] OR Malta[Title/Abstract] OR Moldova[Title/Abstract] OR Monaco[Title/Abstract] OR Montenegro[Title/Abstract] OR Netherlands[Title/Abstract] OR North Macedonia[Title/Abstract] OR Norway[Title/Abstract] OR Poland[Title/Abstract] OR Portugal[Title/Abstract] OR Romania[Title/Abstract] OR Russia[Title/Abstract] OR San Marino[Title/Abstract] OR Serbia[Title/Abstract] OR Slovakia[Title/Abstract] OR Slovenia[Title/Abstract] OR Spain[Title/Abstract] OR Sweden[Title/Abstract] OR Switzerland[Title/Abstract] OR Turkey[Title/Abstract] OR Ukraine[Title/Abstract] OR United Kingdom[Title/Abstract] OR Vatican City[Title/Abstract]	729,697

Suchbegriffe	Hits
Search: Europe[Title/Abstract]	138,112
Search: Germany[Title/Abstract]	95,045
Search: Europe[MeSH Terms]	1,526,883
Search: Germany[MeSH Terms]	128,477

Aus dem systematischen Review konnten 14 Publikationen herangezogen werden, die den Einschlusskriterien entsprachen [38, 60, 99, 101, 104, 108, 109, 113, 114, 116, 119, 127, 128, 130]. Die Suche in der MEDLINE-Datenbank (Stand: 26.08.2022) identifizierte weitere 8 relevante Publikationen [112, 117, 118, 120, 121, 123, 125, 126]. Mittels Handsuche konnten 6 zusätzliche Publikationen eingeschlossen werden [8, 111, 115, 122, 124, 129].

Häufigkeit des fehlenden Ansprechens auf oder von Rückfällen nach Rituximab oder Rituximab/Chemotherapie

Vier Publikationen zur Häufigkeit eines unzureichenden Ansprechens wurden dem systematischen Reviews von *Snook et al.* 2020 [32] entnommen [4, 38, 44, 62, 80]. Eine weitere wurde per Handsuche identifiziert [82]. Zur Häufigkeit von Rückfällen hatte der Review für HCT-Patienten keine Angaben gefunden. Die Publikationen mit Angaben zu Rückfällen bei SOT-Patienten waren nicht nutzbar, sodass auf die Angabe von ATARA im Rahmen des Zulassungsverfahrens zurückgegriffen wurde [132].

Anzahl der GKV-Patienten

Für die Berechnung des Anteils der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung wurden Daten des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *N Engl J Med.* 2018;378:549–62. doi:10.1056/NEJMra1702693.
2. Trappe R, Oertel S, Riess H. HIV-assoziierte Lymphome und Posttransplantationslymphome. *Onkologe.* 2006;12:641–650. doi:10.1007/s00761-006-1057-z.
3. Cohen JI. Epstein-Barr Virus Infection. *N Engl J Med.* 2000;343:481–92. doi:10.1056/NEJM200008173430707.
4. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to Rituximab Induction Is a Predictive Marker in B-Cell Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder and Allows Successful Stratification Into Rituximab or R-

- CHOP Consolidation in an International, Prospective, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35:536–43. doi:10.1200/JCO.2016.69.3564.
5. Jagadeesh D, Tsai DE, Wei W, Alvarez Bustamante J, Wagner-Johnston ND, Berg S, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after solid organ transplant (SOT): A multicenter real world analysis (RWA) of 877 patients (pts) treated in the modern era. *JCO.* 2020;38:e20026-e20026. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e20026.
 6. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmauer EA, Schuster SJ, et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant.* 2015;15:2665–73. doi:10.1111/ajt.13324.
 7. Trappe RU. Habilitationsschrift: Posttransplantationslymphome Chemotherapeutische Therapieoptionen: Indikationen und Ergebnisse: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2007.
 8. Baker A, Frauca Remacha E, Torres Canizales J, Bravo-Gallego LY, Fitzpatrick E, Alonso Melgar A, et al. Current Practices on Diagnosis, Prevention and Treatment of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder in Pediatric Patients after Solid Organ Transplantation: Results of ERN TransplantChild Healthcare Working Group Survey. *Children (Basel).* 2021;8:661. doi:10.3390/children8080661.
 9. Höcker B, Fickenscher H, Delecluse H-J, Böhm S, Küsters U, Schnitzler P, et al. Epidemiology and morbidity of Epstein-Barr virus infection in pediatric renal transplant recipients: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis.* 2013;56:84–92. doi:10.1093/cid/cis823.
 10. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant.* 2003;4:222–30. doi:10.1046/j.1600-6143.2003.00325.x.
 11. Dharnidharka VR, Green M, Webber SA, Trappe RU. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. Cham: Springer International Publishing; 2021.
 12. Redaktion transplant campus. DTG 2021: Post-Transplantations-Lymphome (PTLD) – Screening und Management. 2021. <https://www.transplant-campus.de/nierentransplantation-lebertransplantation-herztransplantation-highlights/allgemein/kongresse/post-transplantations-lymphome-ptld-screening-und-management/>. Accessed 24 Aug 2022.
 13. Evens AM, David KA, Helenowski I, Nelson B, Kaufman D, Kircher SM, et al. Multicenter analysis of 80 solid organ transplantation recipients with post-transplantation lymphoproliferative disease: outcomes and prognostic factors in the modern era. *J Clin Oncol.* 2010;28:1038–46. doi:10.1200/JCO.2009.25.4961.
 14. Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van der Velden W, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2013;57:794–802. doi:10.1093/cid/cit391.
 15. Francis A, Johnson DW, Craig J, Teixeira-Pinto A, Wong G. Post-transplant lymphoproliferative disease may be an adverse risk factor for patient survival but not

- graft loss in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2018;94:809–17.
doi:10.1016/j.kint.2018.06.009.
16. Vase MØ, Maksten EF, Strandhave C, Søndergaard E, Bendix K, Hamilton-Dutoit S, et al. HLA Associations and Risk of Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in a Danish Population-Based Cohort. *Transplant Direct.* 2015;1:e25.
doi:10.1097/TXD.0000000000000534.
 17. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987–94.
doi:10.1056/NEJM199309303291402.
 18. Hafner J. Die Epstein-Barr-Virus-Konzentration im Vollblut und im Plasma von Transplantationspatienten unter dem Gesichtspunkt der Epstein-Barr-Virus-assoziierten Posttransplantations-Lymphoproliferativen Erkrankung: Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau. Freiburg; 2014.
 19. Enok Bonong PR, Zahreddine M, Buteau C, Duval M, Laporte L, Lacroix J, et al. Factors Associated with Post-Transplant Active Epstein-Barr Virus Infection and Lymphoproliferative Disease in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2021.
doi:10.3390/vaccines9030288.
 20. Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V. Symptome. 25.08.2022.
<https://lymphome.de/posttransplantatives-lymphom/symptome/>. Accessed 7 Feb 2023.
 21. Schultze-Florey RE, Maecker-Kolhoff B. Transplantationsassoziierte lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) bei Kindern. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir.* 2018;32:502–9.
doi:10.1007/s00398-018-0272-4.
 22. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13652. doi:10.1111/ctr.13652.
 23. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, La Camara Rd, Cordonnier C, Ljungman P. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica.* 2016;101:803–11. doi:10.3324/haematol.2016.144428.
 24. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-Barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:107–20.
doi:10.1111/ajt.12104.
 25. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375–90. doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
 26. Dierickx D, Vergote V. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *HemaSphere* 2019. doi:10.1097/HS9.0000000000000226.
 27. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin

- and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *JCO*. 2014;32:3059–68. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
28. Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, Gordon LI, Advani R, Jacene HA, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016;128:2489–96. doi:10.1182/blood-2016-05-718528.
 29. Choquet S, Oertel S, LeBlond V, Riess H, Varoqueaux N, Dörken B, Trappe R. Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution. *Ann Hematol*. 2007;86:599–607. doi:10.1007/s00277-007-0298-2.
 30. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *JCO*. 1989;7:1630–6. doi:10.1200/JCO.1989.7.11.1630.
 31. Green M, Michaels MG. Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 3:41-54; quiz 54. doi:10.1111/ajt.12004.
 32. Snook K, Burnett H. Systematic Literature Review of the Burden of PTLD: Final Report - Version 2.0; 2020.
 33. Gross TG, Orjuela MA, Perkins SL, Park JR, Lynch JC, Cairo MS, et al. Low-dose chemotherapy and rituximab for posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): a Children's Oncology Group Report. *Am J Transplant*. 2012;12:3069–75. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04206.x.
 34. Füreder A, Kropshofer G, Benesch M, Dworzak M, Greil S, Huber W-D, et al. Characteristics, management, and outcome of pediatric patients with post-transplant lymphoproliferative disease-A 20 years' experience from Austria. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2021;4:e1375. doi:10.1002/cnr2.1375.
 35. Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Großhennig A, Hussein K, et al. Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;95:240–6. doi:10.1097/TP.0b013e318277e344.
 36. Bassand X, Thaunat O, Provot F, Anglicheau D, Barrou B, Janbon B, et al. LONG-TERM FOLLOW-UP OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS: LESSONS FROM THE FRENCH REGISTRY: Oral Presentation O84. *Transpl Int*. 2020;33 Suppl 1:27.
 37. Naik S, Riches M, Hari P, Kim S, Chen M, Bachier C, et al. Survival outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplants with EBV-positive or EBV-negative post-transplant lymphoproliferative disorder, A CIBMTR study. *Transpl Infect Dis*. 2019;21:e13145. doi:10.1111/tid.13145.
 38. García-Cadenas I, Yáñez L, Jarque I, Martino R, Pérez-Simón JA, Valcárcel D, et al. Frequency, characteristics, and outcome of PTLD after allo-SCT: A multicenter study from the Spanish group of blood and marrow transplantation (GETH). *Eur J Haematol*. 2019;102:465–71. doi:10.1111/ejh.13226.
 39. Fujimoto A, Hiramoto N, Yamasaki S, Inamoto Y, Uchida N, Maeda T, et al. Risk Factors and Predictive Scoring System For Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder

- after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:1441–9. doi:10.1016/j.bbmt.2019.02.016.
40. Maecker-Kolhoff B, Beier R, Zimmermann M, Schlegelberger B, Baumann U, Mueller C, et al. Response-Adapted Sequential Immuno-Chemotherapy of Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients: Results from the Prospective Ped-PTLD 2005 Trial. *Blood.* 2014;124:4468. doi:10.1182/blood.V124.21.4468.4468.
 41. Atara Biotherapeutics. Comparison of overall survival in subjects treated with Tabelecleucel in study ATA129-EBV-302 and subjects treated with standard of care in an external control arm identified through chart review in study RS002: Comparative study report; 18.10.2021.
 42. Caillard S, Porcher R, Provot F, Dantal J, Choquet S, Durrbach A, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disorder after kidney transplantation: report of a nationwide French registry and the development of a new prognostic score. *JCO.* 2013;31:1302–9. doi:10.1200/JCO.2012.43.2344.
 43. Dierickx D, Tousseyn T, Morscio J, Fieuws S, Verhoef G. Validation of prognostic scores in post-transplantation lymphoproliferative disorders. *JCO.* 2013;31:3443–4. doi:10.1200/JCO.2013.50.3326.
 44. Trappe R, Oertel S, LeBlond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLT-1 trial. *The Lancet Oncology.* 2012;13:196–206. doi:10.1016/S1470-2045(11)70300-X.
 45. Kinch A, Baecklund E, Backlin C, Ekman T, Molin D, Tufveson G, et al. A population-based study of 135 lymphomas after solid organ transplantation: The role of Epstein-Barr virus, hepatitis C and diffuse large B-cell lymphoma subtype in clinical presentation and survival. *Acta Oncol.* 2014;53:669–79. doi:10.3109/0284186X.2013.844853.
 46. Morton M, Coupes B, Ritchie J, Roberts SA, Klapper PE, Byers RJ, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in adult renal transplant recipients: survival and prognosis. *Leuk Lymphoma.* 2016;57:299–305. doi:10.3109/10428194.2015.1050391.
 47. Mahale P, Shiels MS, Lynch CF, Engels EA. Incidence and outcomes of primary central nervous system lymphoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2018;18:453–61. doi:10.1111/ajt.14465.
 48. Franke AJ, Bishnoi R, Bajwa R, Skelton WP, Patel N, Slayton WB, Dang NH. Association of allograft rejection with reduction of immunosuppression for post-transplant lymphoproliferative disorder: Analysis of a 20-year single-institutional experience. *JCO.* 2017;35:e19047-e19047. doi:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e19047.
 49. NCCN. NCCN Clinical Practice Guideline B-Cell Lymphomas: Version 5.2022; 12. Juli 2022.
 50. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol.* 2010;149:693–705. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08160.x.

51. Berger A, Groll A, Lilienfeld-Toal M von, Schnitzler P, Stamm C, Tabatabai J. S2k-Leitlinie Virusinfektionen bei Organ- und allogenen Stammzell-Transplantierten: Diagnostik, Prävention und Therapie: AWMF Registernummer 093-002; 2019.
52. Zimmermann H, Babel N, Dierickx D, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Immunosuppression Is Associated With Clinical Features and Relapse Risk of B Cell Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: A Retrospective Analysis Based on the Prospective, International, Multicenter PTLD-1 Trials. *Transplantation*. 2018;102:1914–23. doi:10.1097/TP.0000000000002269.
53. Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, Bemelman FJ, Berge IJM ten. Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Transplant Direct*. 2016;2:e48. doi:10.1097/TXD.0000000000000557.
54. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11:336–47. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03387.x.
55. Antwerpes F. CD20 - DocCheck Flexikon. 2015. <https://flexikon.doccheck.com/de/CD20>. Accessed 7 Feb 2023.
56. Oertel SHK, Verschuuren E, Reinke P, Zeidler K, Papp-Váry M, Babel N, et al. Effect of anti-CD 20 antibody rituximab in patients with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). *American Journal of Transplantation*. 2005;5:2901–6. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01098.x.
57. Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: results of a phase II trial. *Cancer*. 2005;104:1661–7. doi:10.1002/cncr.21391.
58. Choquet S, LeBlond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa A-M, Vandenberghe P, et al. Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2006;107:3053–7. doi:10.1182/blood-2005-01-0377.
59. Elstrom RL, Andreadis C, Aquilino NA, Ahya VN, Bloom RD, Brozena SC, et al. Treatment of PTLD with rituximab or chemotherapy. *American Journal of Transplantation*. 2006;6:569–76. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01211.x.
60. Martínez-Calle N, Alfonso A, Rifón J, Herrero I, Errasti P, Rábago G, et al. First-line use of rituximab correlates with increased overall survival in late post-transplant lymphoproliferative disorders: retrospective, single-centre study. *Eur J Haematol*. 2017;98:38–43. doi:10.1111/ejh.12782.
61. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Salar A, Bailen A, et al. Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2007;92:1489–94. doi:10.3324/haematol.11360.

62. Fox CP, Burns D, Parker AN, Peggs KS, Harvey CM, Natarajan S, et al. EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disorder following in vivo T-cell-depleted allogeneic transplantation: clinical features, viral load correlates and prognostic factors in the rituximab era. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:280–6. doi:10.1038/bmt.2013.170.
63. Uhlin M, Wikell H, Sundin M, Blennow O, Maeurer M, Ringden O, et al. Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2014;99:346–52. doi:10.3324/haematol.2013.087338.
64. Zhu C-Y, Zhao S-S, Wang X-K, Wang L, Wang F-Y, Fang S, et al. Outcome of Rituximab-Based Treatment for Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Single-Center Experience. *Ann Transplant.* 2019;24:175–84. doi:10.12659/AOT.914101.
65. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13:106–11. doi:10.1016/j.clml.2012.11.011.
66. Makatsori M, Kiani-Alikhan S, Manson AL, Verma N, Leandro M, Gurugama NP, et al. Hypogammaglobulinaemia after rituximab treatment-incidence and outcomes. *QJM.* 2014;107:821–8. doi:10.1093/qjmed/hcu094.
67. Childrens' Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers 2018. 5th ed.; 2018.
68. Watson C, Barlev A, Duff S, Worrall J, Beckerman R. The humanistic burden of short-term adverse events associated with the CHOP CHEMOTHERAPY REGIMEN IN PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS IN EUROPEAN COUNTRIES: A COMPREHENSIVE LITERATURE REVIEW: PRO145. *Value in Health.* 2019;22:S868. doi:10.1016/j.jval.2019.09.2474.
69. Chaganti S, Barlev A, Caillard S, Choquet S, Cwynarski K, Friedetzky A, et al. Expert Consensus on the Characteristics of Patients with Epstein-Barr Virus-Positive Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (EBV+ PTLN) for Whom Standard-Dose Chemotherapy May be Inappropriate: A Modified Delphi Study. *Adv Ther* 2023. doi:10.1007/s12325-022-02383-z.
70. Styczynski J, Einsele H, Gil L, Ljungman P. Outcome of treatment of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in hematopoietic stem cell recipients: a comprehensive review of reported cases. *Transplant Infectious Disease.* 2009;11:383–92. doi:10.1111/j.1399-3062.2009.00411.x.
71. Papadopoulos EB, Ladanyi M, Emanuel D, Mackinnon S, Boulad F, Carabasi MH, et al. Infusions of Donor Leukocytes to Treat Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders after Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med.* 1994;330:1185–91. doi:10.1056/NEJM199404283301703.
72. Rouce RH, Louis CU, Heslop HE. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplant. *Curr Opin Hematol.* 2014;21:476–81. doi:10.1097/MOH.0000000000000083.
73. Comoli P, Maccario R, Locatelli F, Valente U, Basso S, Garaventa A, et al. Treatment of EBV-related post-renal transplant lymphoproliferative disease with a tailored regimen

- including EBV-specific T cells. *American Journal of Transplantation*. 2005;5:1415–22. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00854.x.
74. Khanna R, Bell S, Sherritt M, Galbraith A, Burrows SR, Rafter L, et al. Activation and adoptive transfer of Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T cells in solid organ transplant patients with posttransplant lymphoproliferative disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:10391–6. doi:10.1073/pnas.96.18.10391.
75. Wistinghausen B, Gross TG, Bollard C. Post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30:520–31. doi:10.3109/08880018.2013.798844.
76. Zimmermann H, Xu H, Barlev A, Zhang Y, Thirumalai D, Watson C, Trappe RU. Burden of Hospitalizations Due to Epstein-Barr Virus-Driven Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder (EBV+PTLD) in Patients Who Failed First Line Rituximab or Rituximab Plus Chemotherapy Following Solid Organ Transplant (Post-SOT): A Retrospective Chart Review Study of German PTLN Registry. *Blood*. 2019;134:65. doi:10.1182/blood-2019-124583.
77. Choi SW, Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:536–47. doi:10.1038/nrclinonc.2014.102.
78. Gross TG, Steinbuch M, DeFor T, Shapiro RS, McGlave P, Ramsay NK, et al. B cell lymphoproliferative disorders following hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, treatment and outcome. *Bone Marrow Transplant*. 1999;23:251–8. doi:10.1038/sj.bmt.1701554.
79. Shah N, Eyre TA, Tucker D, Kassam S, Parmar J, Featherstone C, et al. Front-line management of post-transplantation lymphoproliferative disorder in adult solid organ recipient patients - A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. 2021;193:727–40. doi:10.1111/bjh.17421.
80. González-Barca E, Capote FJ, Gómez-Codina J, Panizo C, Salar A, Sancho J-M, et al. Long-term follow-up of a prospective phase 2 clinical trial of extended treatment with rituximab in patients with B cell post-transplant lymphoproliferative disease and validation in real world patients. *Ann Hematol*. 2021;100:1023–9. doi:10.1007/s00277-020-04056-9.
81. Burns DM, Clesham K, Hodgson YA, Fredrick L, Haughton J, Lannon M, et al. Real-world Outcomes With Rituximab-based Therapy for Posttransplant Lymphoproliferative Disease Arising After Solid Organ Transplant. *Transplantation*. 2020;104:2582–90. doi:10.1097/TP.0000000000003183.
82. Zimmermann H, Koenecke C, Dreyling MH, Pott C, Dührsen U, Hahn D, et al. Modified risk-stratified sequential treatment (subcutaneous rituximab with or without chemotherapy) in B-cell Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after Solid organ transplantation (SOT): the prospective multicentre phase II PTLN-2 trial. *Leukemia* 2022. doi:10.1038/s41375-022-01667-1.
83. Socié G, Pigneux A, Herbaux C, Chauvet P, Xu H, Thirumalai D et al. Clinical outcomes of EBV+ PTLN patients following HCT who fail rituximab: a retrospective chart review study from France (P441). *Bone Marrow Transplant*. 2020:516-6.

84. Pierre Fabre. A Systematic Literature Review to identify clinical efficacy & safety, quality of life, cost/resource use and economic evaluations of treatments for Post-Transplant Lymphoproliferative Disease; 03.10.2022.
85. Doubrovina E, Oflaz-Sozmen B, Prockop SE, Kernan NA, Abramson S, Teruya-Feldstein J, et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119:2644–56. doi:10.1182/blood-2011-08-371971.
86. Luo X-Y, Mo X-D, Xu L-P, Zhang X-H, Wang Y, Liu K-Y, et al. A retrospective analysis on anti-CD20 antibody-treated Epstein-Barr virus-related posttransplantation lymphoproliferative disorder following ATG-based haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2020;99:2649–57. doi:10.1007/s00277-020-04003-8.
87. Kazi S, Mathur A, Wilkie G, Cheal K, Battle R, McGowan N, et al. Long-term follow up after third-party viral-specific cytotoxic lymphocytes for immunosuppression- and Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. *Haematologica*. 2019;104:e356-e359. doi:10.3324/haematol.2018.207548.
88. National Services Scotland. Cytotoxic T-lymphocytes. 2021. <https://www.nss.nhs.scot/blood-tissues-and-cells/advanced-therapeutics/cytotoxic-t-lymphocytes/>. Accessed 7 Feb 2023.
89. Watson C, Xu H, Princic N, Sruti I, Barlev A. Retrospective database analysis of healthcare resource utilization and costs in patients who develop post-transplant lymphoproliferative disease within the first year following allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *J Med Econ*. 2020;23:1159–67. doi:10.1080/13696998.2020.1793765.
90. Yu A, Acharya P, Singh S, Durdevic M, Stan A, Nimkar A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder-related admissions in the United States. *JCO*. 2019;37:e19071. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e19071.
91. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report: Ebvallo (allogeneic Epstein-Barr virus specific cytotoxic T lymphocytes) Treatment of post-transplant lymphoproliferative disorder EU/3/16/1627; 16.12.2022.
92. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica*. 2019;104:524–32. doi:10.3324/haematol.2017.187450.
93. D'Souza A, Lee S, Zhu X, Pasquini M. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23:1417–21. doi:10.1016/j.bbmt.2017.05.035.
94. Locatelli F, Bauquet A, Palumbo G, Moretta F, Bertaina A. Negative depletion of α/β + T cells and of CD19+ B lymphocytes: a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Lett*. 2013;155:21–3. doi:10.1016/j.imlet.2013.09.027.
95. Ruggeri A, Sun Y, Labopin M, Bacigalupo A, Lorentino F, Arcese W, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft- versus-host disease

- prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica*. 2017;102:401–10. doi:10.3324/haematol.2016.151779.
96. van Besien K, Bachier-Rodriguez L, Satlin M, Brown MA, Gergis U, Guarneri D, et al. Prophylactic rituximab prevents EBV PTLD in haplo-cord transplant recipients at high risk. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:1693–6. doi:10.1080/10428194.2018.1543877.
97. Deutsches Register für Stammzelltransplantation. Jahresbericht 2021; 2022.
98. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht 2021: Organspende und Transplantation in Deutschland; 2022.
99. Romero S, Montoro J, Guinot M, Almenar L, Andreu R, Balaguer A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:142–50. doi:10.1080/10428194.2018.1474462.
100. Ettorre GM, Piselli P, Galatioto L, Rendina M, Nudo F, Sforza D, et al. De novo malignancies following liver transplantation: results from a multicentric study in central and southern Italy, 1990-2008. *Transplant Proc*. 2013;45:2729–32. doi:10.1016/j.transproceed.2013.07.050.
101. Rademacher S, Seehofer D, Eurich D, Schoening W, Neuhaus R, Oellinger R, et al. The 28-year incidence of de novo malignancies after liver transplantation: A single-center analysis of risk factors and mortality in 1616 patients. *Liver Transpl*. 2017;23:1404–14. doi:10.1002/lt.24795.
102. Jaksch P, Wiedemann D, Kocher A, Muraközy G, Augustin V, Klepetko W. Effect of cytomegalovirus immunoglobulin on the incidence of lymphoproliferative disease after lung transplantation: single-center experience with 1157 patients. *Transplantation*. 2013;95:766–72. doi:10.1097/TP.0b013e31827df7a7.
103. Govantes MAG, Esteve AF, Ramos MT, Gracia De Guindo MC, Sánchez LF, Blanca MAM, et al. Incidence of post-transplantation lymphoproliferative disease in Andalusia (1990-2009). *Transplant Proc*. 2013;45:3592–4. doi:10.1016/j.transproceed.2013.10.030.
104. Zilinska Z, Sersenova M, Chrastina M, Breza J, Bena L, Baltsova T, et al. Occurrence of malignancies after kidney transplantation in adults: Slovak multicenter experience. *Neoplasma*. 2017;64:311–7. doi:10.4149/neo_2017_220.
105. Maksten EF, Vase MØ, Kampmann J, d'Amore F, Møller MB, Strandhave C, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: a population-based cohort study. *Transpl Int*. 2016;29:483–93. doi:10.1111/tri.12744.
106. Pendón-Ruiz de Mier V, Navarro Cabello MD, Martínez Vaquera S, Lopez-Andreu M, Aguera Morales ML, Rodriguez-Benot A, Aljama Garcia P. Incidence and Long-Term Prognosis of Cancer After Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47:2618–21. doi:10.1016/j.transproceed.2015.08.043.
107. Wójciak M, Gozdowska J, Dęborska-Materkowska D, Perkowska-Ptasińska A, Kosieradzki M, Nazarewski S, Durlik M. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2018;50:2154–8. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.168.
108. Guerrero Ramos F, Cavero Escribano T, Pamplona Casamayor M, Rodriguez Antolín A, Duarte Ojeda J, Tejido Sánchez Á, et al. Anti-CD20 and mTOR inhibitors: Can we

- change the prognosis of post-transplant lymphoproliferative disorder? *European Urology Supplements*. 2018;17:e771. doi:10.1016/S1569-9056(18)31369-1.
109. O'Regan JA, Prendeville S, McCaughan JA, Traynor C, O'Brien FJ, Ward FL, et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorders in Irish Renal Transplant Recipients: Insights From a National Observational Study. *Transplantation*. 2017;101:657–63. doi:10.1097/TP.0000000000001201.
110. Schrem H, Schneider V, Kurok M, Goldis A, Dreier M, Kaltenborn A, et al. Independent Pre-Transplant Recipient Cancer Risk Factors after Kidney Transplantation and the Utility of G-Chart Analysis for Clinical Process Control. *PLoS One*. 2016;11:e0158732. doi:10.1371/journal.pone.0158732.
111. Walti LN, Mugglin C, Sidler D, Mombelli M, Manuel O, Hirsch HH, et al. Association of antiviral prophylaxis and rituximab use with posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLDs): A nationwide cohort study. *American Journal of Transplantation*. 2021;21:2532–42. doi:10.1111/ajt.16423.
112. Abu-Shanab A, Ged Y, Ullah N, Houlihan D, McCormick A. Increased Incidence of Post-transplant Lymphoproliferative Disorder in Autoimmune Liver Disease: An Irish National Experience. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8:42–9. doi:10.1016/j.jceh.2017.05.209.
113. Bernal Bellido C, Suárez Artacho G, Álamo Martínez JM, Marin Gómez LM, Cepeda Franco C, Barrera Pulido L, et al. Incidence and Survival Rate of de novo Tumors in Liver Transplants. *Cirugía Española (English Edition)*. 2018;96:501–7. doi:10.1016/j.cireng.2018.09.011.
114. Cambier ML, Michaux L, Struyven J, Goffin E, Mourad M, Meyer M de. POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE: Oral Presentation O39. *Transpl Int*. 2018;31:14. doi:10.1111/tri.13101.
115. Chiou FK, Beath SV, Morland B, Hartley J, van Mourik I, Abdel-Hady M, et al. Comparison of Clinical Features and Outcome of Pediatric Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Recipients of Small Bowel Allograft Versus Isolated Liver Transplantation. *Transplantation*. 2020;104:1429–36. doi:10.1097/TP.0000000000003004.
116. Chmelova K, Spicak J. De novo malignancies in patients after liver transplantation: A single centre experience. *Annals of Oncology*. 2018;29:v34. doi:10.1093/annonc/mdy151.123.
117. Ekman-Joelsson B-M, Wåhlander H, Synnergren M, Sager M, Mellgren K. Post-transplant lymphoproliferative disease is associated with early sternotomy and left ventricular hypoplasia during infancy: a population-based retrospective review. *Cardiol Young*. 2017;27:1823–31. doi:10.1017/S104795111700155X.
118. Gerlach UA, Morland B, Hobin D, Nagy A, Sharif K, Mirza DF, Gupte GL. Atypical malignancies after intestinal transplantation in children: A European single-centre experience. *Pediatr Transplant*. 2020;24:e13697. doi:10.1111/petr.13697.
119. Lopes MS, Neto M, Cabral R, Regadas L, Mendes MJ, Casais C, et al. POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDER IN LIVER AND KIDNEY

- TRANSPLANT RECIPIENTS OVER 33 YEARS: A SINGLE-CENTRE EXPERIENCE: Poster PF307; 2019.
120. Lucidi C, Biolato M, Lai Q, Lattanzi B, Lenci I, Milana M, et al. Cumulative incidence of solid and hematological De novo malignancy after liver transplantation in a multicentre cohort. *Ann Hepatol.* 2021;24:100309. doi:10.1016/j.aohep.2021.100309.
 121. Mazzucotelli V, Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, Cancarini G, Serraino D, Sandrini S. De novo cancer in patients on dialysis and after renal transplantation: north-western Italy, 1997-2012. *J Nephrol.* 2017;30:851–7. doi:10.1007/s40620-017-0385-y.
 122. Nordin A, Åberg F, Pukkala E, Pedersen CR, Storm HH, Rasmussen A, et al. Decreasing incidence of cancer after liver transplantation-A Nordic population-based study over 3 decades. *Am J Transplant.* 2018;18:952–63. doi:10.1111/ajt.14507.
 123. Offor UT, Bacon CM, Roberts J, Powell J, Broddie M, Wood K, et al. Transplantation for congenital heart disease is associated with an increased risk of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder in children. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40:24–32. doi:10.1016/j.healun.2020.10.006.
 124. O'Neill JP, Sexton DJ, O'Leary E, O'Kelly P, Murray S, Deady S, et al. Post-transplant malignancy in solid organ transplant recipients in Ireland, The Irish Transplant Cancer Group. *Clin Transplant.* 2019;33:e13669. doi:10.1111/ctr.13669.
 125. Roest S, van der Meulen, Marijke H, van Osch-Gevers LM, Kraemer US, Constantinescu AA, Hoog M de, et al. The Dutch national paediatric heart transplantation programme: outcomes during a 23-year period. *Neth Heart J.* 2022:1–6. doi:10.1007/s12471-022-01703-w.
 126. Santarsieri A, Rudge JF, Amin I, Gelson W, Parmar J, Pettit S, et al. Incidence and outcomes of post-transplant lymphoproliferative disease after 5365 solid-organ transplants over a 20-year period at two UK transplant centres. *Br J Haematol.* 2022;197:310–9. doi:10.1111/bjh.18065.
 127. Sečnik P, Jabor A, Lavříková P, Sečnik J, Malíková P, Pokorná E, Franeková J. Immunoglobulin abnormalities in 1677 solid organ transplant recipients. Implications for posttransplantation follow-up. *Transpl Immunol.* 2019;57:101229. doi:10.1016/j.trim.2019.101229.
 128. Steiner R, Kridel R, Giostra E, McKee T, Achermann R, Mueller N, et al. Low 5-year cumulative incidence of post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14596. doi:10.4414/smw.2018.14596.
 129. Tadorelli M, Piselli P, Ettorre GM, Lauro A, Galatioto L, Baccarani U, et al. Risk of virus and non-virus related malignancies following immunosuppression in a cohort of liver transplant recipients. Italy, 1985-2014. *Int J Cancer.* 2018;143:1588–94. doi:10.1002/ijc.31552.
 130. Wareham NE, Mroczek A, Sengeløv H, Da Cunha-Bang C, Gustafsson F, Heilmann C, et al. The value of EBV DNA in early detection of post-transplant lymphoproliferative disorders among solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144:1569–80. doi:10.1007/s00432-018-2674-9.

131. Barlev A, Xu H, Fulcher N, Watson C, Sruti I, Sudhindra A. Risk of Patients Developing Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder within the First Year after an Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplant, 2011 to 2016: A US Claims Database Analysis. *Blood*. 2018;132:5840. doi:10.1182/blood-2018-99-113598.
132. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Committee for Advanced Therapies (CAT). Rapporteurs Day 150 Joint Assessment Report of the responses to the list of questions - Clinical: Day 150 Joint Assessment Report Clinical; 16.08.2022.
133. Maecker-Kolhoff B, Kreipe H, Henke-Gendo C, Beier R, Meissner B, Klein C. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients - Interim Analysis of Trial Ped-PTLD-Pilot-2005. *Transplantation Journal*. 2012;94:25. doi:10.1097/00007890-201211271-00046.
134. Destatis. Bevölkerungsstand 31.12.2021 (12411-0001). 2022. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. Accessed 7 Feb 2023.
135. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand (Monatswerte Januar-August 2022): Ergebnisse der GKV-Statistik KM1; 01.09.2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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				
Tabelecleucel (Ebvallo)	Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom ^a	mehrere 35-tägige Zyklen, in denen die Patienten Tabelecleucel jeweils an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten	ca. 2–8 Zyklen (klinische Studien: 2,8 Zyklen)	3 Tage je Zyklus
a: Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus-positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV ⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.				
<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>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Tabelecleucel im Indikationsgebiet EBV⁺ PTLD entsprechen den Dosisempfehlungen, die der Fachinformation von Tabelecleucel zu entnehmen sind [1].

Das Arzneimittel wird über mehrere 35-tägige Zyklen verabreicht, in denen die Patienten Ebvallo an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten, gefolgt von einer Beobachtung bis Tag 35. Etwa am Tag 28 wird das Ansprechen beurteilt.

Die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen des Arzneimittels hängt vom Ansprechen auf die Therapie ab (Tabelle 3-14). Wird keine komplette- oder partielle Remission erzielt, können die Patienten auf eine Eivallo-Charge mit anderer HLA-Restriktion (bis zu vier verschiedene Restriktionen) umgestellt werden, die aus dem vorhandenen Produktbestand ausgewählt wird.

Die Fachinformation gibt keine maximale Anzahl an Zyklen vor. Im besten Fall werden im ersten und zweiten Zyklus zwei komplette Remissionen in Folge erreicht, und die Behandlung kann beendet werden. In alternativen Szenarien wird mit einer Restriktion in zwei konsekutiven Zyklen keine komplette Remission erreicht, und es folgen weitere Therapien in je zwei Zyklen mit drei anderen Restriktionen. Hieraus ergeben sich insgesamt acht Zyklen.

In den vier klinischen Studien lag die mittlere Anzahl verabreichter Zyklen bei 2,8 (7,3 Dosen), die mediane Anzahl bei 2,0 (6 Dosen) [2]. Die folgenden Berechnungen bilden sowohl die Spanne von 2 bis 8 Zyklen als auch den Mittelwert aus den vier klinischen Studien ab.

Tabelle 3-14: Behandlungsalgorithmus [1]

Beobachtetes Ansprechen ^a	Maßnahme
Komplette Remission	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 2 konsekutive komplette Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Eivallo empfohlen.
Partielle Remission	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 3 konsekutive partielle Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Eivallo empfohlen.
Stabile Erkrankung	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zum zweiten Mal zu einer stabilen Erkrankung führt, Eivallo mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.
Krankheitsprogression	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.
Unbestimmtes Ansprechen	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zu einem zweiten unbestimmten Ansprechen führt, verabreichen Sie Eivallo mit einer anderen HLA-Restriktion.
a: Ein vollständiges Ansprechen am Ende eines Zyklus, gefolgt von einem teilweisen Ansprechen oder einem sonstigen Ansprechen in einem der nachfolgenden Zyklen, gilt als Krankheitsprogression.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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			
Tabelecleucel (Ebvallo)	Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom ^a	2–8 Zyklen (klinische Studien: 2,8), in denen die Patienten Ebvallo an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten	6–24 (klinische Studien: 7,3)
a: Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus-positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV+ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.			
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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				
Tabelecleucel (Ebvallo)	Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom ^a	6–24 (klinische Studien: 7,3)	patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 lebensfähigen T-Zellen je kg Körpergewicht	6–24 patientenspezifische Injektionen (klinische Studien: 7,3) mit einer Zieldosis von 2×10^6 lebensfähigen T-Zellen je kg Körpergewicht ^b
<p>a: Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus-positiver Posttransplantationslymphoproliferativer Erkrankung (EBV⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.</p> <p>b: Für jede Injektion wird ein Umkarton mit 1 bis 6 Durchstechflaschen geliefert, deren Inhalt dem Dosierungsbedarf für jeden einzelnen Patienten, abhängig vom Körpergewicht des Patienten entsprechen. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbares Volumen an Ebvallo in einer Konzentration von $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ lebensfähigen T-Zellen/ml Injektionsdispersion. Das Chargeninformationsblatt zu Ebvallo enthält quantitative Informationen zur tatsächlichen Konzentration sowie zur Dosisberechnung und liegt dem Transportbehältnis von Ebvallo bei.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).

Tabelecleucel wird aus T-Zellen hergestellt, die von geeigneten menschlichen Spendern gewonnen werden. Jede Charge von Ebvallo wird auf Spezifität der Lyse von EBV⁺-Zielzellen, T-Zell-HLA-Restriktion der spezifischen Lyse und niedrige Alloreaktivität getestet

Jede Tabelecleucel-Lieferung wird auf eine individuelle Anfrage hin zur Behandlung eines individuellen Patienten gemäß der genehmigten Produktbestellung und der Dokumentation zur Chargenauswahl individuell vorbereitet, überprüft und verpackt. Dabei wird auch bereits die erforderliche patientenindividuelle Dosierung berücksichtigt.

Eine patientenspezifische Einzeldosis zur Injektion besteht aus einer Dispersion von lebensfähigen T-Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: 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		
Tabelecleucel (Ebvallo)	75.000,00 € ^a	75.000,00 € ^b
<p>a: Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) beträgt 75.000,00 Euro. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tabelecleucel nicht durch den Großhandel vertrieben wird.</p> <p>b: Der gesetzliche Herstellerrabatt von 7 % und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tabelecleucel nicht an. Ebvallo unterliegt in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ebvallo wird nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung, und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers zu Grunde gelegt.

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 3-18 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 3-18: 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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nicht zutreffend.

Tabelecleucel ist ausschließlich in Kliniken verfügbar. Folglich wird im Weiteren eine stationäre Anwendung angenommen.

Gemäß Maßgabe des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, müssen nicht abgebildet werden.

Die Kosten für die Verabreichung von Tabelecleucel sind im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Tabelecleucel abgegolten und werden deshalb nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie bei der Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Tabelecleucel dargestellt.

Zusätzliche Leistungen zur Vorbereitung der Infusion von Tabelecleucel sind laut Fachinformation:

- HLA-Testung
- Auftauen der Tabelecleucel-Dispersion
- Verdünnen der Tabelecleucel-Dispersion

Die HLA-Testung wurde im Regelfall bereits vor Beginn der Therapie mit Tabelecleucel durchgeführt, so dass in der Versorgungsrealität hierfür keine zusätzlichen Kosten anfallen.

Für das Auftauen und das Verdünnen lassen sich zum jetzigen Zeitpunkt keine zu erwartenden Kosten berechnen, da weder geeignete OPS-Codes, noch Zusatzentgelte bzw. entsprechende Fallpauschalen definiert sind [3].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (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 3-20: 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
a: Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV ⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfsstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tabelecleucel (Ebvallo)	Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantationslymphom ^a	450.000 € - 1.800.000 € € (klinische Studien: 547.500 € ^b)	nicht zutreffend	nicht zutreffend	450.000 € - 1.800.000 € € (klinische Studien: 547.500 € ^b)
<p>a: Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus-positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV⁺ PTLD), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.</p> <p>b: Die mittlere Anzahl verabreichter Dosen lag in den vier klinischen Studien bei 7,3 [2].</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Grundsätzlich kommen alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Tabelecleucel infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt. Da die Gabe von Tabelecleucel in einer qualifizierten klinischen Einrichtung erfolgen muss, wird von einem rein stationären Versorgungsbereich ausgegangen.

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation ist Tabelecleucel bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile kontraindiziert. Informationen zur Häufigkeit entsprechender Überempfindlichkeiten liegen nicht vor.

Therapieabbrecher

Ein Drittel der Patienten in der Studie ALLELE brach die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. In der Studie EBV-CTL-201 lag die Rate bei lediglich acht Prozent.

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.

Die Jahrestherapiekosten geben eine Spanne wieder, die maßgeblich durch den in der Fachinformation vorgegebenen Therapiealgorithmus (Tabelle 3-14) bestimmt ist [1]. Je früher eine komplette Remission erreicht wird, desto geringer fallen die Kosten aus. Ein mehrfacher Wechsel der Restriktionen führt hingegen zu steigenden Kosten. In den klinischen Studien hatten drei Viertel der Patienten keinen Restriktionswechsel (82 von 110 Patienten). Knapp 20 Prozent hatten einen Wechsel und sieben Patienten zwei bzw. drei Wechsel [2].

Die mediane Anzahl verabreichter Dosen lag in den klinischen Studien bei 6,0 [2], in den Härtefallprogrammen bei 3,5 (ATA129-SPU) bzw. 7,0 (ATA129-EAP-901) [4].

Es ist somit davon auszugehen, dass sich die Gesamtkosten am unteren Rand der Spanne bewegen, die in Tabelle 3-21 angegeben ist.

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.

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels entnommen [1]. Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels beruhen auf Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Hinweise auf die tatsächliche Dauer der Behandlung in der Praxis entstammen der *Integrated Summary of Efficacy* [4] bzw. *Integrated Summary of Safety* [2].

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. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Ebvallo (Tabelecleucel); 02.11.2022.
2. Atara Biotherapeutics. Integrated Summary of Safety for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission; 27.06.2022.
3. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) GmbH. Fallpauschalenkatalog 2023; 2022.
4. Atara Biotherapeutics. Integrated Summary of Efficacy for Tabelecleucel: Full Version for Regulatory Submission; 21.06.2022.

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 folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Tabelecleucel (Ebvallo®) entnommen [1]. Aufgrund der zugrundeliegenden früheren Datenschnitte weichen die Angaben zu unerwünschten Ereignissen geringfügig von den in Modul 4 präsentierten Daten ab.

Dosierung und Art der Anwendung

Ebvallo sollte unter Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes in einem kontrollierten Umfeld verabreicht werden, in dem angemessene Einrichtungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die Sofortmaßnahmen erfordern, zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die Behandlung besteht aus mehreren Dosen zur Injektion, die eine Dispersion lebensfähiger T-Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen enthalten.

Die empfohlene Dosis Ebvallo enthält 2×10^6 lebensfähige T-Zellen je Kilogramm (kg) Körpergewicht des Patienten.

Berechnung der Dosis

Patientengewicht (kg) \times Zieldosis (2×10^6 lebensfähige T-Zellen/kg) =

Zu verabreichende lebensfähige T-Zellen

Zu verabreichende lebensfähige T-Zellen \div tatsächliche Konzentration (lebensfähiger T-Zellen/ml)* = erforderliches Volumen der aufgetauten Zelldispersion (ml)**

* Die Angaben zur tatsächlichen Zellkonzentration pro Durchstechflasche sind dem beiliegenden Chargeninformationsblatt und dem Umkarton zu entnehmen.

** Volumen der aufgetauten Zelldispersion erfordert eine Verdünnung.

Hinweis: Die Konzentration der lebensfähigen T-Zellen auf dem Chargeninformationsblatt und dem Umkarton ist die tatsächliche Konzentration der einzelnen Durchstechflaschen. Diese kann sich von der auf dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Nennkonzentration

unterscheiden, die nicht für die Berechnung der Dosis verwendet werden sollte. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml des abzugebenden Volumens.

Das Arzneimittel wird über mehrere 35-tägige Zyklen verabreicht, in denen die Patienten Eivallo an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten, gefolgt von einer Beobachtung bis Tag 35. Etwa am Tag 28 wird das Ansprechen beurteilt.

Die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen des Arzneimittels hängt vom Ansprechen auf die Therapie ab (Tabelle 3-22). Wird keine komplette oder partielle Remission erzielt, können die Patienten auf eine Eivallo-Charge mit anderer HLA-Restriktion (bis zu 4 verschiedene Restriktionen) umgestellt werden, die aus dem vorhandenen Produktbestand ausgewählt wird.

Tabelle 3-22: Behandlungsalgorithmus

Beobachtetes Ansprechen^a	Maßnahme
Komplette Remission	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 2 konsekutive komplette Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Eivallo empfohlen.
Partielle Remission	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 3 konsekutive partielle Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Eivallo empfohlen.
Stabile Erkrankung	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zum zweiten Mal zu einer stabilen Erkrankung führt, Eivallo mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.
Krankheitsprogression	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.
Unbestimmtes Ansprechen	Einen weiteren Zyklus Eivallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zu einem zweiten unbestimmten Ansprechen führt, verabreichen Sie Eivallo mit einer anderen HLA-Restriktion.
^a Ein vollständiges Ansprechen am Ende eines Zyklus, gefolgt von einem teilweisen Ansprechen oder einem sonstigen Ansprechen in einem der nachfolgenden Zyklen, gilt als Krankheitsprogression.	

Überwachung

Es wird empfohlen, die Vitalparameter unmittelbar vor jeder Eivallo-Injektion, innerhalb von 10 Minuten nach Abschluss der Injektion und 1 Stunde nach Beginn der Injektion zu überwachen.

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient eine Dosis versäumt, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich nachgeholt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Ebvallo sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung und die Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren entsprechen denen bei erwachsenen Patienten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ebvallo bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ebvallo ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Verabreichung

- Verabreichen Sie Ebvallo nach Verdünnung als Einzeldosis intravenös.
- Schließen Sie die Fertigspritze des Arzneimittels an den intravenösen Katheter des Patienten an und injizieren Sie über 5 bis 10 Minuten.
- Sobald Ebvallo vollständig aus der Spritze entnommen wurde, spülen Sie die intravenöse Infusionsleitung mit ≥ 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es sind die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien einzuhalten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung sowie der Name des behandelten Patienten für den Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Produkts gespeichert werden.

Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumor-Flare-Reaktion, TFR)

Unter der Anwendung von Ebvallo kam es zu Reaktionen im Sinne einer TFR. Diese traten im Allgemeinen in den ersten Tagen nach der Behandlung auf. Eine TFR ist eine akute entzündliche Reaktion am Ort des Tumors/der Tumoren, die mit einer plötzlichen und

schmerzhaften Größenzunahme des Tumors oder befallener Lymphknoten einhergehen kann. Eine TFR kann wie eine Krankheitsprogression aussehen.

Bei Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorlast haben, besteht das Risiko für eine schwere TFR. Abhängig von der Lokalisation des Tumors oder der Lymphadenopathie können durch die raumfordernde Wirkung Komplikationen (z. B. Atembeschwerden und kognitive Störungen) wie eine Kompression / Obstruktion angrenzender anatomischer Strukturen auftreten. Bei Patienten, bei denen angesichts der Tumorlokalisierung potenziell Komplikationen auftreten könnten, können vor Gabe von Eivallo Analgetika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder eine lokale Bestrahlung in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind insbesondere während des ersten Zyklus engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines TFR zu überwachen.

Graft-versus-Host-Erkrankung

Nach der Behandlung mit Eivallo wurde über eine GvHD berichtet. Dies könnte eher mit der Verringerung oder dem Absetzen von immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von PTLD zusammenhängen als mit einer direkten Wirkung von Eivallo. Der Nutzen der Behandlung mit Eivallo sollte gegen das Risiko einer möglichen GvHD abgewogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer GvHD, wie Hautausschlag, abnormer Anstieg der Leberenzyme im Blut, Gelbsucht, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutiger Stuhl, überwacht werden.

Abstoßung von Organtransplantaten

Nach der Behandlung mit Eivallo wurde über Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen von soliden Organen berichtet. Die Behandlung mit Eivallo kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern von soliden Organtransplantaten erhöhen. Dies könnte eher mit der Verringerung oder dem Absetzen von immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von PTLD zusammenhängen als mit einer direkten Wirkung von Eivallo. Der Nutzen der Behandlung mit Eivallo sollte gegen das Risiko einer möglichen Abstoßung eines soliden Organtransplantats vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Abstoßung eines Organtransplantats überwacht werden.

Abstoßung von Knochenmarkstransplantaten

Es besteht ein potenzielles Risiko einer Knochenmarkstransplantatabstoßung aufgrund humoraler oder zellvermittelter Immunreaktionen. In klinischen Studien wurde kein Fall von Knochenmarkstransplantatabstoßung berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Knochenmarkstransplantatabstoßung überwacht werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Nach der Behandlung mit Eivallo wurde über ein CRS berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines CRS wie Pyrexie, Schüttelfrost, Hypotonie und Hypoxie überwacht werden. Die Diagnose eines CRS erfordert den Ausschluss anderer Ursachen einer systemischen Entzündungsreaktion, einschließlich einer Infektion. Die Behandlung des CRS sollte im Ermessen des Arztes liegen und sich nach dem klinischen Bild des Patienten richten.

Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

ICANS wurde nach der Behandlung mit Ebvallo berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von ICANS, wie z. B. Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Hirnödeme, überwacht werden. Die Diagnose von ICANS erfordert den Ausschluss alternativer Ursachen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Nach Injektion von Ebvallo wurde über infusionsbedingte Reaktionen, wie Pyrexie und nicht-kardiale Brustschmerzen, berichtet. Die Patienten sollten mindestens 1 Stunde lang nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wegen des Gehalts an Dimethylsulfoxid (DMSO) in Ebvallo können schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, auftreten.

Übertragung von Infektionserregern

Ebvallo wird aus Blutzellen menschlicher Spender gewonnen. Die Spender werden auf relevante übertragbare Krankheitserreger und Erkrankungen wie HBV, HCV und HIV untersucht und wurden negativ getestet. Auch wenn die Tabelecleucel-Chargen auf Sterilität, Mykoplasmen und kontaminierende Erreger/Substanzen getestet werden, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern.

Einige Tabelecleucel-Chargen werden mit Zellen von Spendern hergestellt, die positiv für das Zytomegalievirus (CMV) sind. Alle Chargen werden getestet, um sicherzustellen, dass keine kontaminierenden Substanzen/Erreger, einschließlich CMV, nachweisbar sind. Während der klinischen Entwicklung wurde von CMV-positiven Spendern gewonnenes Tabelecleucel an CMV-negative Patienten verabreicht, wenn keine geeignete Charge von einem CMV-seronegativen Spender zur Verfügung stand. Es wurde kein Fall von Serokonversion in dieser Untergruppe beobachtet.

Daher muss das medizinische Fachpersonal, das Ebvallo verabreicht hat, die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwachen und falls erforderlich angemessen behandeln.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden

Patienten, die mit Ebvallo behandelt wurden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten vor. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten besteht bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt/verlängerten Krankenhausaufenthalt, psychiatrischen Störungen, Gefäßstörungen sowie Infektionen und parasitären Erkrankungen führen können. Ebvallo sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Immunsuppressive und zytotoxische Therapien

Bestimmte gleichzeitig oder wenig zuvor verabreichte Arzneimittel wie beispielsweise eine Chemotherapie (systemisch oder intrathekal), Anti-T-Zell-Antikörper-basierte Therapien, extrakorporale Photopherese oder Brentuximab-Vedotin können potenziell die Wirksamkeit von Ebvallo beeinträchtigen. Wenn Ebvallo nach diesen Substanzen verabreicht wird, sollte vor der Gabe von Ebvallo eine ausreichende Auswaschphase eingehalten werden.

Bei Patienten, die eine Kortikosteroid-Langzeittherapie erhalten, sollte die Dosis dieser Arzneimittel so weit wie klinisch sicher und angemessen reduziert werden. Es wird empfohlen, nicht mehr als 1 mg/kg pro Tag an Prednison oder Prednison-Äquivalent zu geben. Ebvallo wurde nicht bei Patienten untersucht, die Kortikosteroid-Dosen von mehr als 1 mg/kg pro Tag an Prednison oder Prednison-Äquivalent erhalten.

In klinischen Studien erhielten Patienten Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und andere immunsuppressive Therapien in der niedrigsten Dosis, die als klinisch sicher und angemessen gilt.

Anti-CD20-Antikörper

Da *In-vitro*-Untersuchungen zeigten, dass auf Tabelecleucel kein CD20 exprimiert wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern die Wirksamkeit von Tabelecleucel beeinflussen wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tabelecleucel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zu Tabelecleucel in Bezug auf eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Tabelecleucel auf den Fetus übertragen werden kann oder den Fetus schädigen kann, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird. Die Anwendung von Ebvallo in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere Frauen sind über das potenzielle Risiko für den Fetus aufzuklären.

Für eine Empfehlung bezüglich der Dauer einer Kontrazeption nach Behandlung mit Ebvallo liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tabelecleucel in die Muttermilch übergeht. Eine Gefährdung der Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sind über das potenzielle Risiko für den gestillten Säugling aufzuklären. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Tabelecleucel-Therapie unterbrochen/ abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Tabelecleucel auf die Fertilität vor.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ebvallo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z.B. Schwindelgefühl, Müdigkeit.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Pyrexie (31,1 %), Diarrhoe (26,2 %), Fatigue (23,3 %), Übelkeit (18,4 %), Anämie (16,5 %), verminderter Appetit (15,5 %), Hyponatriämie (15,5 %), Bauchschmerzen (14,6 %), verminderte Neutrophilenzahl (14,6 %), verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (14,6 %), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (13,6 %), Verstopfung (12,6 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (11,7 %), erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (11,7 %), Hypoxie (11,7 %), Dehydratation (10,7 %), Hypotonie (10,7 %), verstopfte Nase (10,7 %) und Hautausschlag (10,7 %). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Tumor-Flare-Reaktionen (1 %) und die Graft-versus-Host-Krankheit (4,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdatenbank enthält die Daten von 340 Patienten (EBV⁺ PTLD und andere EBV-assoziierte Krankheiten) aus klinischen Studien, einem Expanded-Access- sowie Arzneimittel-Härtefallprogramm. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde bei 103 Patienten (Quelle: SmPC) aus der ALLELE-Studie und der Studie EBV-CTL-201 berechnet, für die alle Ereignisse (schwerwiegende und nicht schwerwiegende) erfasst wurden. In den übrigen Studien des klinischen Entwicklungsprogramms wurden nur schwerwiegende Ereignisse erfasst.

Tabelle 3-23 enthält die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien gemeldet wurden. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind definiert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Sehr selten ($< 1/10000$).

Tabelle 3-23: Unter Ebvallo identifizierte Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
	Infektion der Haut	Häufig
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Tumorschmerzen	Häufig
	Aufflackern der Tumorerkrankung	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig
	Febrile Neutropenie	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Graft-versus-host Erkrankung ^a	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	Sehr häufig
	Hyponatriämie	Sehr häufig
	Dehydratation	Sehr häufig
	Hypomagnesiämie	Häufig
	Hypokaliämie	Häufig
	Hypokalzämie	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheit	Häufig
	Delirium	Häufig
	Desorientierung	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
	Kopfschmerzen	Häufig
	Depressive Verstimmung	Häufig
	Somnolenz	Häufig
	Periphere sensorische Neuropathie	Häufig
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Sehr häufig
	Hitzewallung	Häufig
	Zyanose	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hypoxie	Sehr häufig
	Verstopfte Nase	Sehr häufig
	Keuchen	Häufig
	Pneumonie	Häufig
	Hustensyndrom der oberen Atemwege	Häufig
	Pulmonale Blutung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Bauchschmerzen ^b	Sehr häufig
	Verstopfung	Sehr häufig
	Kolitis	Häufig

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
	Abdominale Distension Flatulenz Dyschezie	Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag ^c Pruritus Hautgeschwür Hypopigmentierung der Haut	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche Arthralgie Rückenschmerzen Myalgie Arthritis Steifheit der Gelenke Weichteilnekrose	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Fatigue Schüttelfrost Schmerzen in der Brust ^d Schmerzen Lokalisierte Ödeme Allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Untersuchungen	Verringerte Neutrophilenzahl Verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen Aspartat-Aminotransferase erhöht Alanin-Aminotransferase erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Verminderte Lymphozytenzahl Kreatinin im Blut erhöht Laktatdehydrogenase im Blut erhöht Verminderte Thrombozytenzahl Blutfibrinogen vermindert	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Postoperative Ödeme	Häufig
<p>^a Graft-versus-host Erkrankung einschließlich GvHD im Magen-Darm-Trakt, GvHD in der Leber, makulo-papulöser Ausschlag (GvHD der Haut)</p> <p>^b Bauchschmerzen einschließlich Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Unterleibsschmerzen</p> <p>^c Hautausschlag einschließlich erythematösen Ausschlags, makulo-papulöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag</p> <p>^d Brustschmerzen umfassen muskuloskelettale Brustschmerzen, nicht kardiale Brustschmerzen</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tumor-Flare-Reaktion

Bei 1 Patient (1%) wurde eine Tumor-Flare-Reaktion gemeldet. Es handelte sich um ein Ereignis des Grades 3, von dem sich der Patient erholte. Sie trat am Tag der Verabreichung auf und dauerte 60 Tage.

Graft-versus-Host-Krankheit

Eine GvHD wurde bei 5 (4,9%) Patienten festgestellt. Zwei (40%) Patienten hatten Grad 1, 1 Patient (20%) hatte Grad 2, 1 Patient (20%) hatte Grad 3 und 1 (20%) Patient hatte Grad 4 GvHD. Es wurden keine tödlichen Ereignisse gemeldet. Vier (80%) Patienten erholten sich von der GvHD. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der GvHD betrug 42 Tage (Bereich: 8 bis 44 Tage). Die mediane Dauer betrug 35 Tage (Spanne: 7 bis 133 Tage).

Immunogenität

Ebvallo besitzt Potential zur Immunogenität. Derzeit gibt es keine Informationen, die darauf hindeuten, dass eine mögliche Immunogenität gegenüber Ebvallo die Sicherheit oder Wirksamkeit beeinträchtigt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten bei pädiatrischen Patienten vor. Acht Patienten waren ≥ 2 bis < 6 Jahre alt, 16 Patienten waren ≥ 6 bis < 12 Jahre alt, 17 Patienten waren ≥ 12 bis < 18 Jahre alt. Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern waren denen bei Erwachsenen vergleichbar. Die Nebenwirkungen erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase und Osteomyelitis wurden nur bei pädiatrischen Patienten als schwerwiegend gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine Daten zu Überdosierungen von Ebvallo vor.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre bei Lagerung in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C. Das Herstellungsdatum der Arzneimittelcharge ist auf der Durchstechflasche angegeben. Das Verfalldatum ist auf dem Chargeninformationsblatt und dem Umkarton angegeben.

Das Arzneimittel soll innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses aufgetaut und verdünnt werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 3 Stunden nach Beginn des Auftauens abgeschlossen sein.

Nach vollständigem Auftauen und Verdünnung bei Raumtemperatur zwischen 15 °C bis 25 °C lagern. Das Produkt vor Licht schützen. Nicht erneut einfrieren. Nicht bestrahlen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Der Umkarton mit Ebvallo muss bis unmittelbar vor der Vorbereitung für die Verabreichung in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C gelagert werden. Das zur Verfügung gestellte Flüssigstickstoffdampf-Transportbehältnis kann die angemessene Temperatur vom Verschluss des Behältnisses bis zur geplanten Gabe aufrechterhalten. Die Temperatur sollte regelmäßig überwacht werden. Drei Temperaturabweichungen bis auf -80 °C sind zulässig.

Art und Inhalt des Behältnisses

Ebvallo wird in 2-ml-Durchstechflaschen aus Cyclo-Olefin-Copolymer mit einem Verschluss aus thermoplastischem Elastomer geliefert, die 1 ml entnehmbares Volumen an Zelldispersion enthalten.

Der Umkarton enthält eine variable Anzahl von Durchstechflaschen (zwischen 1 Durchstechflasche und 6 Durchstechflaschen) je nach der für den Patienten erforderlichen Dosis.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder der Anwendung des Arzneimittels***

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen müssen bei der Handhabung von Ebvallo geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

Die Identität des Patienten muss mit der Patientenidentifikation (APIN und Patienten ID der Einrichtung) auf dem begleitenden Chargeninformationsblatt und dem Umkarton von Ebvallo übereinstimmen. Der Produkt-Patienten-Abgleich muss durch Abgleich der Informationen auf dem Chargeninformationsblatt mit 1) dem Umkarton (Übereinstimmung von APIN und FDP-Nummer) und 2) dem Etikett auf der Durchstechflasche (Übereinstimmung von Chargennummer und Spender-ID) erfolgen. Wenn die Identität des Patienten nicht mit dem Produkt-Patienten-Abgleich übereinstimmt, darf Ebvallo nicht vorbereitet oder verabreicht

werden. Stellen Sie vor dem Auftauen sicher, dass die erforderlichen Dosisberechnungen abgeschlossen sind (siehe Abschnitt 4.2), alle für die Zubereitung der Dosis erforderlichen Materialien zur Verfügung stehen und der Patient vor Ort ist und klinisch untersucht wurde.

Für die Vorbereitung benötigte Materialien

- Sterile Spritzen:
 - Dosierspritze (wählen Sie eine Spritze, die groß genug ist, um das erforderliche Volumen an Verdünnungsmittel [siehe *Vorbereitung des Verdünnungsmittels*] und Zelldispersion aufzunehmen)
 - Spritze für das Aufziehen des Produkts [wählen Sie eine Spritze, mit der das berechnete, erforderliche Volumen an Zelldispersion adäquat gemessen werden kann und die groß genug ist, um dieses Volumen aufzunehmen]
- Verdünnungsmittel (sterile, nicht-pyrogene Multielektrolyt-Injektionslösung vom Typ I mit pH 7,4)
- Aseptische Materialien zur Überführung des Produkts (ungefilterte 18-Gauge-Spritzennadeln, Luer-Lock-Adapter, Luer-Lock-Kappe)

Vorbereitung des Verdünnungsmittels

- Wählen Sie das adäquate Volumen an Verdünnungsmittel (30 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg; 50 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg).
- Ziehen Sie das gewählte Volumen an Verdünnungsmittel unter aseptischen Bedingungen in die Dosierspritze auf.

Auftauen

- Mit dem Auftauprozess von Ebvallo kann begonnen werden, sobald der Patient vor Ort ist und klinisch untersucht wurde.
- Entnehmen Sie den Umkarton aus der Dampfphase des Flüssigstickstoffs ≤ -150 °C.
- Die gefrorene(n) Ebvallo-Durchstechflasche(n) sollte(n) während des Auftauprozesses in einem sterilen Beutel aufbewahrt werden, um sie vor Kontamination zu schützen und bei 37 °C aufrecht in einem Wasserbad oder einer Trockenauftauammer aufgetaut werden.
- Dokumentieren Sie die Uhrzeit des Beginns des Auftauprozesses. Schwenken Sie die Durchstechflasche(n) mit dem Produkt während des Auftauens vorsichtig, bis sie gemäß Inspektion vollständig aufgetaut sind (etwa 2,5 bis 15 Minuten). Das Produkt soll direkt nach dem vollständigen Auftauen aus dem zum Auftauen verwendeten Gerät entfernt werden.
- Die Zubereitung der Dosis muss innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein.
- Aufgetautes und zubereitetes Produkt darf nicht erneut eingefroren werden. Nicht bestrahlen.

Verdünnung und Zubereitung der Dosis

- Invertieren Sie die Durchstechflasche(n) mehrmals, bis die Zelldispersion durchmischt ist.
- Ziehen Sie mit einer 18G-Kanüle ohne Filter unter aseptischen Bedingungen das erforderliche Volumen an Zelldispersion aus der/den Durchstechflasche(n) in die für das Aufziehen verwendete Spritze auf.
- Überführen Sie die Zelldispersion unter aseptischen Bedingungen aus der für das Aufziehen verwendeten Spritze in die Dosierspritze (in die zuvor das Verdünnungsmittel gefüllt wurde). Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt in die für das Aufziehen des Produktes verwendeten Spritze überführt wurde.
- Inspizieren Sie das verdünnte Ebvallo in der Dosierspritze: die Zelldispersion sollte durchscheinend und leicht nebelig sein. Bei Auftreten sichtbarer Klumpen die Lösung weiter vorsichtig mischen. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen.
- Achten Sie darauf, dass Ebvallo während der Zubereitung und Verabreichung Raumtemperatur zwischen 15 °C bis 25 °C behält. Die Zubereitung der Dosis muss innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein. Die Verabreichung muss innerhalb von 3 Stunden nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein.

Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

Bei versehentlicher Exposition sind die lokalen Leitlinien für den Umgang mit Materialien humanen Ursprungs zu befolgen. Diese können ein Waschen der kontaminierten Haut und das Ablegen von kontaminierter Kleidung umfassen. Arbeitsflächen und Materialien, die potenziell mit Ebvallo in Kontakt gekommen sind, müssen mit geeigneten Desinfektionsmitteln dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliche Materialien, die mit Ebvallo in Kontakt gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), müssen im Einklang mit den lokalen Leitlinien für den Umgang mit Materialien humanen Ursprungs als potenziell infektiöse Abfälle zu behandeln und entsorgt werden.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

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.

Anhang II-B der deutschsprachigen (EU) Produktinformation (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) weist auf die eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) von Ebvallo hin [1]:

Ebvallo sollte unter Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes in einem kontrollierten Umfeld verabreicht werden, in dem angemessene Einrichtungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die Sofortmaßnahmen erfordern, zur Verfügung stehen.

Anhang II-C gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Ebvallo wieder. Darin sind die folgenden Bedingungen und Auflagen formuliert:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

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.

Anhang IV gibt die Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „Außergewöhnlichen Umständen“ wieder.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels sind hingegen in Anhang II-D („*Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels*“) formuliert.

Anhang II-D

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Anhang II-E gibt die spezifischen Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels Ebvallo wieder.

Anhang II-E

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen (Tabelle 3-24):

Tabelle 3-24: Abzuschließende Maßnahmen seitens des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „Außergewöhnlichen Umständen“ innerhalb des festgelegten Zeitrahmens

Beschreibung	Fällig am
Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tabelecleucel bei der Behandlung von Patienten mit EBV+ PTLD zu gewährleisten, legt der Zulassungsinhaber jährlich aktualisierte Informationen über neue Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tabelecleucel vor.	Jährlich (mit Neu- beurteilung)
Nicht-interventionelle Post-Authorisation Safety Study (PASS): Eine beobachtende Post-Authorisation-Sicherheitsstudie zur Beschreibung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tabelecleucel bei Patienten mit Epstein-Barr-Virus-positiver lymphoproliferativer Posttransplantationserkrankung in einem realen Umfeld in Europa.	Einreichung des Protokolls: Innerhalb von 3 Monaten nach der Zulassung Berichte über den Fortschritt der Studie: Jährlich (mit jährlicher Neu- beurteilung)
Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel bei Patienten mit EBV ⁺ PTLD weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die endgültigen Ergebnisse der laufenden Studie ATA129-EBV-302 vorlegen. Eine multizentrische, offene Phase-3-Studie mit Tabelecleucel bei Patienten nach Transplantation fester Organe oder allogener hämatopoetischer Zellen mit Epstein-Barr-Virus-assoziiertes lymphoproliferativer Post-Transplantationserkrankung nach Versagen von Rituximab oder Rituximab und Chemotherapie.	Zwischenberichte: Mit jährlicher Neu- beurteilung Endgültiger CSR: Dezember 2027

Anhang IV

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben zum Risk-Management-Plan wurden der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans für Ebvallo® (Tabelecleucel) entnommen [2].

Der Risikomanagementplan (RMP) beschreibt wichtige Risiken von Ebvallo und wie diese Risiken minimiert werden können, ferner wie weitere Informationen zu Risiken und Unsicherheiten von Ebvallo in Erfahrung gebracht werden können (fehlende Informationen).

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics, SmPC*) und die Packungsbeilage von Ebvallo enthalten wichtige Informationen für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten über die Anwendung von Ebvallo.

Diese Zusammenfassung des RMP zu Ebvallo ist im Zusammenhang mit all diesen Informationen zu sehen, einschließlich des Bewertungsberichts der Beurteilung und dessen Zusammenfassung in leicht verständlicher Sprache, die Teil des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) sind.

Wichtige neue Sicherheitsbedenken oder Änderungen der bestehenden werden in die Aktualisierungen des RMP von Ebvallo aufgenommen.

I. Das Medikament und sein Verwendungszweck

Ebvallo ist für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus-positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV⁺ PTLD) zugelassen, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben. Bei Patienten nach Organtransplantation schließt die vorherige Therapie eine Chemotherapie ein, es sei denn, eine Chemotherapie ist ungeeignet (siehe Fachinformation für die vollständige Indikation).

Ebvallo enthält den Wirkstoff Tabelecleucel und wird durch intravenöse Injektion verabreicht.

Weitere Informationen zur Bewertung des Nutzens von Ebvallo finden sich im EPAR zu Ebvallo, einschließlich der Zusammenfassung in leicht verständlicher Sprache, die auf der Website der EMA unter dem Link <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ebvallo> verfügbar ist.

II. Mit dem Arzneimittel verbundene Risiken und Maßnahmen zur Minimierung oder weiteren Charakterisierung der Risiken

Im Folgenden werden wichtige Risiken von Ebvallo zusammen mit den Maßnahmen zu deren Risikominimierung und vorgeschlagenen Studien beschrieben, um mehr über die Risiken von Ebvallo zu erfahren.

Zu den Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel identifizierten Risiken können folgende gehören:

- Spezifische Informationen, wie z. B. Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Ratschläge für die korrekte Anwendung, in der Fachinformation und der Gebrauchsinformation für Angehörige von Gesundheitsberufen und Patienten.
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels.
- Ebvallo sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung von Krebserkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Alle diese Maßnahmen stellen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung dar.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen erhoben und regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertung des *Periodic Safety Update Reports*, damit bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen stellen Routineaktivitäten im Bereich der Pharmakovigilanz dar.

II.A Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen

Wichtige Risiken von Ebvallo sind Risiken, die besondere Risikomanagement-Maßnahmen zur weiteren Untersuchung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher verabreicht werden kann. Wichtige Risiken können als identifizierte oder potenzielle Risiken betrachtet werden. Identifizierte Risiken sind Sicherheitsbedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung von Ebvallo hinreichend nachgewiesen ist. Potenzielle Risiken sind Sicherheitsbedenken, bei denen auf Grundlage der verfügbaren Daten ein Zusammenhang mit der Verwendung dieses Arzneimittels möglich ist, dieser Zusammenhang wurde bislang aber noch nicht nachgewiesen und muss weiter untersucht werden. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels, die derzeit fehlen und noch erhoben werden müssen (z. B. zur Langzeitanwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-25: Übersicht zu wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumorflare-Reaktion)
	Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung (GvHD)
Wichtige potenzielle Risiken	Abstoßung des Organtransplantats

Liste wichtiger Risiken und fehlender Informationen	
	Abstoßung des Knochenmarktransplantats
	Zytokin-Freisetzungssyndrom
	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
	Infusionsbedingte Reaktion
	Immunogenität
	Übertragung von Infektionserregern (inkl. Zytomegalievirus)
	Verringerung der Lebensfähigkeit der Zellen durch unsachgemäße Handhabung des Produkts
Fehlende Informationen	Anwendung in der pädiatrischen Bevölkerung
	Anwendung in der älteren Bevölkerung
	Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit
	Sicherheit in der Langzeitanwendung

II.B. Zusammenfassung der wichtigsten Risiken

Wichtiges identifiziertes Risiko: Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumorflare-Reaktion)	
Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Die Tumorflare-Reaktion wurde im klinischen Entwicklungsprogramm als unerwünschte Arzneimittelwirkung identifiziert, und zwar auf der Grundlage des plausiblen Wirkmechanismus und der Gesamtüberprüfung aller Tumorflare-Reaktion-Ereignisse, der auch einen Fall mit positiver Rechallenge umfasst.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Das Risiko einer schweren Tumorflare-Reaktion besteht bei Patienten mit hoher Tumorlast vor der Behandlung [3, 4]. Je nach anatomischer Lage des Tumors oder der Lymphadenopathie können Komplikationen durch den Masseneffekt entstehen, einschließlich Kompression und/oder Obstruktion benachbarter anatomischer Strukturen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.

Wichtiges identifiziertes Risiko: Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung (GvHD)	
Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Die Transplantat-versus-Wirt-Erkrankung (GvHD) wurde im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Tabelecleucel als unerwünschte Arzneimittelwirkung identifiziert, die auf einem plausiblen Wirkmechanismus beruht. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Tabelecleucel und GvHD kann nicht ausgeschlossen werden. Da die GvHD lebensbedrohlich sein oder chronische Komorbiditäten verursachen kann, wird sie als ein wichtiges identifiziertes Risiko angesehen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren identifiziert, die zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer GvHD nach Verabreichung von Tabelecleucel führen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage: Abschnitte 2 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.
Wichtiges potenzielles Risiko: Abstoßung des Organtransplantats (SOT)	
Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Der Nachweis einer Transplantatabstoßung nach Verabreichung von Tabelecleucel bei Patienten mit vorheriger allogener Organtransplantation von einem Spender ist begrenzt, da die geringe Anzahl der gemeldeten Fälle von Transplantatabstoßungen nach Verabreichung von Tabelecleucel andere Risikofaktoren aufwies, darunter die Reduktion von Immunsuppressiva als Standardbehandlung oder eine Transplantatabstoßung in der Anamnese früherer Episoden. Da eine Transplantatabstoßung lebensbedrohlich sein oder chronische Komorbiditäten verursachen kann, wird sie als wichtiges potenzielles Risiko angesehen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren identifiziert, die zu einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Transplantatabstoßung nach Verabreichung von Tabelecleucel führen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.

Wichtiges potenzielles Risiko: Abstoßung von Knochenmarkstransplantat	
Evidenz für den Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Es gibt keine Hinweise für die Abstoßung von Knochenmark nach Verabreichung von Tabelecleucel bei Patienten mit vorheriger allogener spendergestützter HCT, da im klinischen Entwicklungsprogramm keine Fälle berichtet wurden. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass ein geschwächtes Wirtsimmunsystem nach HCT Immunreaktionen begünstigt. Da die Abstoßung von Knochenmark lebensbedrohlich sein oder chronische Komorbiditäten verursachen kann, wird sie als wichtiges potenzielles Risiko betrachtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren identifiziert, die zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines HCT-Transplantats nach Verabreichung von Tabelecleucel führen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.
Wichtiges potenzielles Risiko: Zytokin-Freisetzungssyndrom	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	In keiner der vier klinischen Studien wurde über einen Fall von CRS berichtet; in den Expanded-Access-Programmen berichteten 2 Patienten über CRS-Fälle Grad 1 mit Störfaktoren (z. B. hämophagozytische Lymphohistiozytose und progressives Lymphom) was darauf hindeutet, dass Tabelecleucel nicht mit einem CRS in Verbindung steht. CRS wird als ein wichtiges potenzielles Risiko erachtet, da es unbehandelt zu schwerwiegenden Folgen führen kann.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren identifiziert, die das Risiko für die Entwicklung eines CRS nach der Verabreichung von Tabelecleucel erhöhen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage: Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.

Wichtiges potenzielles Risiko: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms gab es keine Berichte über den <i>Preferred Term</i> ICANS. Bei Anwendung eines breiter angelegten Suchkriteriums wurde nur jeweils ein Verwirrheitszustand mit Grad 3 in den Studien ATA129-EBV-302 und EBV-CTL-201 berichtet, der vom jeweiligen Prüfarzt als mit der Behandlung zusammenhängend bewertet wurde. Die Mehrzahl an Ereignissen wurde als nicht behandlungsbedingt bewertet und im Kontext von Störfaktoren eingeordnet, was darauf hindeutet, dass Tabelecleucel nicht mit ICANS assoziiert ist. ICANS wird als wichtiges potenzielles Risiko betrachtet, da es unbehandelt zu schweren Folgen führen kann.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren identifiziert, die das Risiko für die Entwicklung von ICANS nach Verabreichung von Tabelecleucel erhöhen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage: Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.
Wichtiges potenzielles Risiko: Infusionsbedingte Reaktion	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen infusionsbedingten Reaktionen und Tabelecleucel ist begrenzt. Da infusionsbedingten Reaktionen lebensbedrohlich sein oder chronische Komorbiditäten verursachen können, werden sie als wichtiges potenzielles Risiko betrachtet.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren identifiziert, die zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung infusionsbedingter Reaktionen nach Verabreichung von Tabelecleucel führen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage: Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.

Wichtiges potenzielles Risiko: Immunogenität	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	HLA-Antikörper können möglicherweise die Wirksamkeit von Tabelecleucel verringern und klinische Manifestationen einer Immunogenität wie Anaphylaxie und Transplantatabstoßung hervorrufen, die eine medizinische Intervention erfordern können. Es gab keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit einer Immunogenität, die spezifisch für die Entwicklung von Anti-HLA-Antikörpern waren. Daher können keine endgültigen Schlussfolgerungen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen einer HLA-Antikörper-Positivität und unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit einer Immunogenität gezogen werden, daher ist die Immunogenität ein wichtiges potenzielles Risiko.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren identifiziert, die zu einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Immunogenität nach Verabreichung von Tabelecleucel führen. Allerdings können patienten- und krankheitsbezogene Faktoren die Entwicklung einer Immunreaktion beeinflussen, und es wäre zu erwarten, dass in der immungeschwächten PTLD-Population eine Immunreaktion weniger wahrscheinlich auftritt.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.8 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.
Wichtiges potenzielles Risiko: Übertragung von Infektionserregern (einschließlich Zytomegalievirus)	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Das mit Tabelecleucel verbundene Risiko wird als sehr gering angesehen. Strenge Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung der Übertragung von Infektionserregern und zur Gewährleistung der mikrobiellen Sicherheit von Tabelecleucel wurden in Übereinstimmung mit den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis und den behördlichen Richtlinien getroffen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren identifiziert, die zu einem erhöhten Risiko der Übertragung von Infektionserregern nach Verabreichung von Tabelecleucel führen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage: Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich

Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.
Wichtiges potenzielles Risiko: Verringerung der Lebensfähigkeit der Zellen durch unsachgemäße Handhabung des Produkts	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	Aufgrund möglicher Inkonsistenzen, die durch die Handhabung des Produkts entstehen können, wird eine Abnahme der Lebensfähigkeit der Zellen durch eine unsachgemäße Handhabung des Produkts als wichtiges potenzielles Risiko angesehen.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Es wurden keine Risikofaktoren identifiziert, die zu einem erhöhten Risiko einer Abnahme der Lebensfähigkeit der Zellen aufgrund einer unsachgemäßen Handhabung des Produkts nach der Verabreichung von Tabelecleucel führen.
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 6.3, 6.4 und 6.6 Packungsbeilage: Abreißzettel für medizinisches Fachpersonal Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801 Ein Überblick zum Entwicklungsplan für die Zeit nach der Zulassung findet sich in Abschnitt II.C des RMP.
Fehlende Informationen: Anwendung in der pädiatrischen Bevölkerung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801
Fehlende Informationen: Anwendung in der älteren Bevölkerung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 Packungsbeilage: Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801

Fehlende Informationen: Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage: Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Nicht erforderlich
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801
Fehlende Informationen: Sicherheit in der Langzeitanwendung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung
Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Kurzbezeichnung der Studie: ATA129 PTL D 801
Abkürzungen: Alle Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.	

II.C. Entwicklungsplan nach der Zulassung

II.C.1 Studien, die Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen sind

Bei den folgenden Studien handelt es sich um spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen:

Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-PTLD-801

Zweck der Studie:

- Primäres Ziel: Beschreibung der Sicherheit von Tabelecleucel bei Patienten mit EBV⁺ PTL D nach HCT oder SOT unter Alltagsbedingungen (*Real World-Setting*)
- Sekundäre Ziele: Beschreibung der Wirksamkeit von Tabelecleucel bei Patienten, die wegen EBV⁺ PTL D nach HCT oder SOT unter Alltagsbedingungen behandelt werden; Beschreibung der Patientenpopulation, die aufgrund EBV⁺ PTL D unter Alltagsbedingungen mit Tabelecleucel behandelt wird; Beschreibung der Tabelecleucel-Behandlungsschemata, einschließlich der Dosierung und des Zeitplans bei Patienten, die aufgrund EBV⁺ PTL D unter Alltagsbedingungen behandelt werden.

Kurzbezeichnung der Studie: ATA129-EBV-302

Zweck der Studie:

- Primäres Ziel: Bestimmung des klinischen Nutzens von Tabelecleucel bei Patienten mit EBV⁺ PTL D nach (1) SOT und nach Versagen von Rituximab (Subgruppe A) und Rituximab plus Chemotherapie (Subgruppe B) oder (2) allogener HCT nach Versagen von Rituximab, gemessen an der objektiven Ansprechr ate

- Sekundäre Ziele:
 - Beurteilung der Dauer des Ansprechens getrennt nach SOT- und HCT-Kohorte
 - Bewertung der objektiven Ansprechrate und der Dauer des Ansprechens gesamt aus SOT- und HCT-Kohorten
 - Bewertung der Raten für vollständiges und teilweises Ansprechen
 - Bewertung der Zeit bis zum Ansprechen und der Zeit bis zum besten Ansprechen
 - Bewertung des Gesamtüberlebens
 - Beurteilung des Transplantatstatus (nur bei SOT-Patienten)
 - Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Tabelecleucel in dieser Patientenpopulation

II.C.2 Andere Studien im Entwicklungsplan nach der Zulassung

Für Ebvallo sind keine anderen Studien erforderlich.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

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.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung für Tabelecleucel.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den zuvor genannten.

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.

Zu 3.4.1

Die Angaben zu den Anforderungen stammen aus der aktuell gültigen Fachinformation von Ebvallo [1].

Zu 3.4.2

Die Bedingungen für das Inverkehrbringen wurden Anhang II-B und II-C der deutschsprachigen (EU) Produktinformation entnommen [1].

Zu 3.4.3

Für die Anforderungen oder Einschränkungen an den sicheren und wirksamen Einsatz von Ebvallo wurden die Informationen aus Anhang II-E und IV der deutschsprachigen (EU) Produktinformation herangezogen [1].

Zu 3.4.4

Die Informationen zum RMP stammen aus dem EU Risk Management Plan (RMP) zu Tabelecleucel Version 1.0 vom 04. Oktober 2022 [2]. Zusätzlich wurden, sofern erforderlich, entsprechende Information aus der aktuell gültigen Fachinformation von Tabelecleucel entnommen [1].

Zu 3.4.5

Nicht zutreffend.

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. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Ebvallo (Tabelecleucel); 02.11.2022.
2. Atara Biotherapeutics. EU risk management plan for tabelecleucel: Version 1.0; 04.10.2022.
3. Chanan-Khan A, Miller KC, Lawrence D, Padmanabhan S, Miller A, Hernandez-Ilatazurri F, et al. Tumor flare reaction associated with lenalidomide treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia predicts clinical response. *Cancer*. 2011;117:2127–35. doi:10.1002/cncr.25748.
4. Taleb AB. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. *Anticancer Drugs*. 2019;30:953–8. doi:10.1097/CAD.0000000000000814.

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

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

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

Tabelle 3-26: 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)

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, 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 3-26 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.