

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 B

Erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind

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

Stand: 26.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	108
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor	21
Tabelle 3-2: Wichtige prognostische Faktoren	22
Tabelle 3-3: Inzidenz (Fallzahlen) für DLBCL, PMBCL und FL	31
Tabelle 3-4: 5-Jahresprävalenz (Fallzahlen) für DLBCL, PMBCL und FL	32
Tabelle 3-5: Prognostizierte Fallzahlen für DLBCL, PMBCL und FL.....	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-7: Zusammenfassung der Herleitung der Zielpopulation von Liso-Cel.....	38
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	40
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	74
Tabelle 3-17: Einstufung und Behandlungsleitfaden beim Zytokin-Freisetzungssyndrom.....	87
Tabelle 3-18: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei Neurologischer Toxizität	90
Tabelle 3-19: Risikominimierungsaktivitäten nach Risk-Management-Plan	96
Tabelle 3-20: Geplante und laufende Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung	105
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	108

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aaIPI	Altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index
ABC	Aktivierte B-Zelle (activated B-cell)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCL	B-cell lymphoma
BMG	Bundesministeriums für Gesundheit
BMS	Bristol Myers Squibb
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin und Predniso(lo)n
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (continous venovenous hämodialysis)
DA-EPOCH-R	Dosisadjustiertes Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab
Destatis	Deutsches Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DHL	Double-Hit-Lymphom
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma)

Abkürzung	Bedeutung
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (diagnosis related groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion (fraction of inspired oxygen)
FL	Follikuläres Lymphom
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	B-Zelle des Keimzentrums (germinal center B-cell)
GEKID	Gesellschaft Epidemiologischer Krebsregister in Deutschland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (graft-versus-host disease)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDCT	Hochdosischemotherapie
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma)
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
i.v.	Intravenös
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (international statistical classification of diseases and related health problems)
IPI	Internationaler prognostischer Index
ISRT	Strahlentherapie der betroffenen Stelle (involved site radiation therapie)
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
LDC	Chemotherapie zur Lymphodepletion (lymphodepleting chemotherapy)
LDH	Laktatdehydrogenase

Abkürzung	Bedeutung
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
mAK	Monoklonale Antikörper
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
MM	Multiples Myelom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natürliche Killerzelle
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)
OPS	Operationen – und Prozedurenschlüssel
ORR	Gesamtansprechen (overall response rate)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)
R	Rituximab
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin und Predniso(lo)n
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RfIC	Infusionsfreigabe-Zertifikat (release for infusion certificate)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Therapiestandard (Standard of Care)
tFL	Transformiertes Follikuläres Lymphom
THL	Triple-Hit-Lymphom
THRBCL	T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B Zell-Lymphoms
tiNHL	Transformiertes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
TLS	Tumorlysesyndrom
UV	Ultraviolett
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der

Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [1].

Aufgrund aktueller Leitlinienempfehlungen, wie die der S3-Leitlinie von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2-4], und gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet (AWG) kommt für alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel die Behandlung mit einer chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie infrage. Axicabtagen-Ciloleucel ist somit die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT).

Diese zVT entspricht nicht der früheren Festlegung des GBA vom 08.12.2021 [5]. Eine Anpassung ist als Reaktion auf die aktuellen Änderungen in der Therapielandschaft und das zugelassene AWG aber zwingend geboten [1].

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 08.12.2021 (Beratungsanforderung 2021-B-347, Niederschrift vom 14.02.2022) statt [5]. Damals legte der G-BA folgende zVT fest – getrennt nach zwei AWG:

Für AWG A:

Erwachsene mit DLBCL, PMBCL, FL3B oder T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B Zell-Lymphom (THRBCL), die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten der Erstlinientherapie rezidivierten und für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, und für die eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) nicht vorgesehen ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Induktionstherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes gefolgt von einer Hochdosistherapie (high dose chemotherapy, HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

Im Rahmen einer klinischen Studie werden vom G-BA für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin)
- DHAX (Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin)

- DICEP (Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin)
- ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin)
- GemOx (Gemcitabin, Oxaliplatin)
- GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin)
- ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)
- MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid)

jeweils in Kombination mit oder ohne Rituximab.

Für AWG B:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL, FL3B oder THRBCL nach einer vorangegangenen Therapielinie, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Chemo-Immuntherapien vom G-BA als geeignete Komparatoren erachtet:

- ASHAP (Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin)
- Bendamustin
- CEPP (Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazin)
- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)
- DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin)
- DA-EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; dosisadjustiert)
- ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin)
- GemOx (Gemcitabin, Oxaliplatin)
- GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin)
- Gemcitabin

- Gemcitabin + Vinorelbin
- ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)
- Polatuzumab + Bendamustin;

jeweils in Kombination mit Rituximab.

Weiterhin wird Brentuximab Vedotin (nur für Patient:innen mit CD30-positivem DLBCL) als geeigneter Komparator erachtet.

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

Die im Beratungsgespräch am 08.12.2021 vom G-BA festgelegte zVT entspricht dem ehemaligen Versorgungsstandard zum Zeitpunkt der Beratung. Zum Zeitpunkt der Dossier-einreichung hat sich allerdings der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse geändert. Zum einen, weil eine Aufteilung des vorliegenden AWG unter Berücksichtigung der Eignung für eine Stammzelltransplantation nicht länger sachgerecht ist, und zum anderen, weil inzwischen CAR-T-Zelltherapien im vorliegenden AWG zugelassen sind und als Therapiestandard in Leitlinien im vorliegenden AWG beschrieben werden [2-4]. Somit haben sich Kriterium 1 und 4 zur Herleitung der zVT gemäß des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA seit dem Beratungsgespräch maßgeblich verändert.

In der aktuellen NCCN-Leitlinie wird im AWG entsprechend bereits gänzlich auf eine Einteilung gemäß Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie verzichtet [3]. Ein Update der deutschen Leitlinien wird in naher Zukunft, unter anderem aufgrund neuer Zulassungen im AWG, erwartet [2, 4]. Dass eine Aufteilung des AWG unter Berücksichtigung der Eignung für eine Stammzelltransplantation nicht länger sachgerecht ist, ist auch darin ersichtlich, dass auch von Seiten des Committee for Advanced Therapies (CAT) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden AWG eine Spezifizierung der Patientenpopulationen hinsichtlich der Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie nicht vorgenommen wurde [6]. Dieses Vorgehen wird beispielsweise auch am zugelassenen AWG von Axicabtagen-Ciloleucel verdeutlicht [7, 8]: „Yescarta® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.“ Eine Spezifizierung des AWG für Patient:innen, die für eine Transplantation geeignet sind, wurde somit nicht

vorgenommen, obwohl die Zulassung ausschließlich auf Basis der Studie ZUMA-7 erfolgte, die aufgrund des Studiendesigns (Vergleichsarm aus einer Standard-Chemoimmuntherapie gefolgt von einer HDCT mit anschließender autoSZT) eine Eignung für die HSZT voraussetzt [8]. Die EMA führt dazu aus, dass eine Extrapolation der Ergebnisse (Evidenztransfer) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der ZUMA-7-Studie auf das gesamte vorliegende AWG akzeptiert wird und es keine klar definierten Kriterien für die Transplantationsfähigkeit gibt [8]. Dies wird ebenso deutlich bei Liso-Cel, im neuen zugelassenen AWG [1].

Eine Aufteilung in transplantationsfähige und nicht-transplantationsfähige Patientenpopulationen wäre heutzutage missverständlich, da Patient:innen, die mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt werden würden, in einem tatsächlichen klinischen Umfeld nicht für eine autoSZT vorgesehen wären. Aufgrund der unterschiedlichen Sicherheitsprofile der CAR-T-Zelltherapie und der autoSZT kann die jeweilige Therapieentscheidung nicht von den jeweils anderen Eignungskriterien abgeleitet werden. CAR-T-Zelltherapien können im Gegensatz zur autoSZT in einer breiten Patientenpopulation, unabhängig von der Eignung für eine Transplantation, eingesetzt werden. Daraus folgt, dass eine Aufteilung der zVT für das AWG von Liso-Cel gemäß der Eignung für eine Transplantation nicht länger sachgerecht ist.

Dieses Vorgehen entspricht auch den Hinweisen zur Begutachtung von Anträgen des Kompetenz-Centrum Onkologie (KCO), welche ebenfalls keine Einteilung des AWG entsprechend der Eignung für eine Transplantation bzw. Hochdosistherapie vorsieht [6].

Neben diesem genannten Aspekt hat sich die Therapielandschaft insgesamt verändert. So ist seit dem 04.04.2022 Liso-Cel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen [1]. Seit 28.04.2023 ist Liso-Cel zudem zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [1]. Wie zuvor beschrieben, ist Axicabtagen-Ciloleucel seit Oktober 2022 zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBCL das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist [7]. Aufgrund der überzeugenden Evidenz von Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel wurden diese bereits in der aktualisierten Fassung der Leitlinie der DGHO aus dem Juli 2022 als neuer Standard – nach Zulassung und Kostenübernahme – bei Patient:innen mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv beschrieben. Die im Oktober 2022 veröffentlichte S3-Leitlinie der AWMF empfiehlt Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel ebenso bereits als Zweitlinientherapie für diese Patient:innen [2]. In der aktuellen NCCN-Leitlinie aus dem Mai 2023 werden Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel als klarer Therapiestandard für Patient:innen mit primär refraktärer Erkrankung oder mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie hervorgehoben [3]. Hier zeigt sich, wie zuvor beschrieben, dass dort keine Aufteilung der Patientenpopulationen nach Eignung für eine Stammzelltransplantation vorgenommen wird. Eine regelhafte Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel in der klinischen Versorgung ist erwartbar.

Durch die nicht länger sachgerechte Aufteilung der Population im AWG von Liso-Cel, bilden die vom G-BA damals ausgewählten Therapieschemata, die darüber hinaus mit Ausnahme der autoSZT ausschließlich palliative Therapieoptionen umfassten, nicht länger den Stand der aktuellen Versorgung ab. Daher ist Axicabtagen-Ciloleucel nun für alle Patient:innen entsprechend des AWG von Liso-Cel eine zweckmäßige Therapieoption und daher als zVT festzulegen.

Die Begründung von Axicabtagen-Ciloleucel als zVT für alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel wird folgend anhand der 4 Kriterien des G-BA entsprechend des 5. Kapitels § 6 VerFO des G-BA hergeleitet.

Kriterium 1

Zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, sind die folgenden Wirkstoffe: Axicabtagen-Ciloleucel, Bleomycin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Methotrexat, Mitoxantron, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Rituximab, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin.

Kriterium 2

Als nicht-medikamentöse Therapien kommen grundsätzlich die autoSZT, die alloSZT und die Bestrahlung infrage. Diese spielen allerdings nur eine untergeordnete Rolle im vorliegenden AWG.

Kriterium 3

Es liegen Beschlüsse des G-BA zu folgenden Wirkstoffen im AWG von Liso-Cel vor:

Für die Wirkstoffe Polatuzumab Vedotin (Vorgangsnummer 2020-02-15-D-507) und Tafasitamab (Vorgangsnummer 2021-09-15-D-732) wurde durch den G-BA ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt [9, 10].

Zudem liegt ein Beschluss zur „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung – 4 Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autoSZT behandelt wurden“ vor (Beschluss vom 10.11.2022) [11].

Kriterium 4

Die verfügbaren Leitlinienempfehlungen im AWG von Liso-Cel empfehlen Patient:innen mit einem rezidierten oder refraktären HGBCL, PMBCL oder FL3B wie Patient:innen mit einem DLBCL zu behandeln [2-4]. Daher werden im Folgenden die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des rezidierten/refraktären DLBCL zusammengefasst.

Gemäß deutscher und amerikanischer Leitlinien sollte im dargelegten AWG für Patient:innen die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Liso-Cel angestrebt werden [2-4].

Aufgrund der überzeugenden Evidenz von Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel wurden die beiden CAR-T-Zelltherapien bereits in der aktualisierten Fassung der Leitlinie der DGHO aus dem Juli 2022 als neuer Standard – nach Zulassung und Kostenübernahme – bei Patient:innen mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv beschrieben [4]. Die im Oktober 2022 veröffentlichte S3-Leitlinie der AWMF empfiehlt Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel ebenso bereits als Zweitlinientherapie für diese Patient:innen [2]. In der aktuellen NCCN-Leitlinie aus dem Mai 2023 werden Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel als klarer Therapiestandard für Patient:innen mit primär refraktär Erkrankung oder mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie empfohlen [3].

Zum Zeitpunkt der Planung der klinischen Entwicklung von Liso-Cel im Rahmen der Studie TRANSFORM stellte im zugrundeliegenden AWG eine Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT den damaligen Therapiestandard (Standard of Care, SoC) dar. Daher wurde diese Therapie auch in der pivotalen Studie TRANSFORM für das vorliegende AWG als Komparator eingesetzt.

Eine alloSZT wird in den aktuellen Leitlinien, insbesondere aufgrund der hohen Therapie-assoziierten Mortalität, erst in der dritten Therapielinie und damit nicht im vorliegenden AWG von Liso-Cel empfohlen [3, 4].

Zusammenfassend werden die CAR-T-Zelltherapien im AWG von Liso-Cel als neue Standardtherapie empfohlen. Liso-Cel kann in der zweiten Therapielinie des DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B gleichermaßen bei allen Patient:innen, welche primär refraktär sind oder ein frühes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten der Erstlinien-Chemoimmuntherapie erleiden als Behandlungsoption mit kurativem Potenzial eingesetzt werden. Die beiden CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel haben einen ähnlichen Wirkstoffcharakter und verfolgen als CAR-T-Zelltherapien mit kurativem Potenzial dasselbe Therapieziel. Daher entspricht dies einem sachgerechten Vergleich gleichermaßen zweckmäßiger Therapieoptionen. Somit stellt Axicabtagen-Ciloleucel die zVT im vorliegenden AWG dar.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen zur zVT wurden der Niederschrift vom damaligen G-BA-Beratungsgespräch am 08.12.2021 mit der Vorgangsnummer 2021-B-347 entnommen.

Die Diskussionen und Aussagen zur zVT erfolgten auf Grundlage aktueller Leitlinien sowie der Zulassung von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Stand: 31.10.2022. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-038OL.html>.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - B-Cell Lymphomas Version 3.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Juli 2022. [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-347 Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktären großzelligem B-Zell-Lymphom. 14.02.2022. 2022.
6. Kompetenz-Centrum Onkologie (2022): Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen. [Zugriff: 27.03.2023]. URL: https://dag-hszt.de/files/downloads/Hinweise%20KC%20Onkologie%20zur%20CAR-T-Begutachtung_10.10.2022.pdf.
7. Kite Pharma EU E.V. (2018): Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta[®]). ; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. EMA (2022): Assessment report - Yescarta International non-proprietary name: axicabtagene ciloleucel Procedure No. EMEA/H/C/004480/II/0046. [Zugriff: 27.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Polatuzumab Vedotin (Vorgangsnummer 2020-08-20-D-507). [Zugriff: 16.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafasitamab (Vorgangsnummer 2021-03-03-D-732). [Zugriff: 16.09.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5314/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_BAnz.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus – Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung. Stand: 09. Dezember 2022. [Zugriff: 14.12.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3002/MVV-RL-2022-09-15-iK-2022-12-09.pdf>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, entsprechend des AWG von Liso-Cel, gehören zur Gruppe der aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-Zell-NHL). Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) bilden eine heterogene Gruppe von malignen Erkrankungen, die ihren Ursprung in den weißen Blutzellen, insbesondere den Lymphozyten, haben [1, 2]. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) klassifiziert lymphoide Neoplasien auf Basis des betroffenen Zelltyps [3]. Dadurch lassen sich grundsätzlich Neoplasien der B-Zellen, T-Zellen oder natürlichen Killerzellen (NK) unterscheiden. Die vom Liso-Cel AWG umfassten Entitäten werden der Gruppe der reifen B-Zell-Neoplasien zugeordnet, einer Untergruppe des aggressiven B-Zell-NHL [3].

Klinisch wird in Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf zwischen langsam proliferierenden, indolenten (niedrigmalignen) und schnell proliferierenden, aggressiven (hochmalignen) B-Zell-NHL unterschieden [4, 5]. Indolente B-Zell-NHL wachsen relativ langsam und verlaufen anfangs oft symptomlos. Dazu zählen unter anderem die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) oder das Follikuläre Lymphom (FL) Grad 1 bis 3A.

Aggressive B-Zell-NHL, insbesondere das DLBCL, das PMBCL und das HGBCL, schreiten rasch voran [6]. Auch das FL3B zeigt im Unterschied zum indolenten FL (Grad 1 bis 3A) einen schnell fortschreitenden Verlauf, weshalb es biologisch ebenfalls zu den aggressiven B-Zell-NHL gezählt wird [7].

Hauptvertreter der NHL ist das DLBCL, welches 30 – 40 % aller NHL-Fälle bei Erwachsenen ausmacht [8]. Obwohl das DLBCL jede Altersgruppe betreffen kann, nimmt die Inzidenz mit steigendem Alter zu. So treten mehr als die Hälfte aller Fälle ab einem Alter über 65 Jahren auf [9]. Das mediane Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 71 Jahren und Männer erkranken etwas häufiger als Frauen [10]. Andere Entitäten treten hingegen seltener auf, wie z. B. das PMBCL, welches etwa 2 – 3 % aller B-Zell-NHL ausmacht sowie eine jährliche Prävalenz von etwa 240 Fällen (in 2016) aufweist. Diese Entität betrifft eher junge Patient:innen mit einem medianen Alter von 33 Jahren und tritt häufiger bei Frauen auf [11]. Das FL umfasst ca. 20 – 35 % aller neu diagnostizierten NHL und stellt damit nach dem DLBCL die zweithäufigste Form der NHL dar. In Deutschland liegt das mediane Erkrankungsalter bei 66 Jahren. Frauen

erkranken geringfügig häufiger als Männer. Bei ungefähr 5 % aller Patient:innen mit einem FL wird der Grad 3B (FL3B) diagnostiziert [10, 12].

Anhand der Morphologie kann das DLBCL NOS (nicht andersweitig spezifiziert [not otherwise specified]) unterteilt werden in centroblastisch, immunoblastisch, anaplastisch und andere seltene Varianten. Eine weitere gängige Einteilung basiert auf der Klassifikation der Ursprungszelle. Die neoplastischen Zellen können dem Keimzentrum entspringen (germinal center B-cell, GCB) oder dieses bereits passiert haben (post GCB bzw. aktivierte B-Zelle (activated B-cell), ABC) [3, 13-15]. Die Deregulation dieser drei Gene trägt wesentlich zur Pathogenese des DLBCL bei und stellt einen ungünstigen Prognosefaktor dar. Liegt eine gleichzeitige Translokation des MYC- und B-cell lymphoma (BCL)2- und/oder BCL6-Onkogens vor, spricht man von sogenannten Double-Hit- bzw. Triple-Hit-Lymphomen (DHL bzw. THL). Zytogenetisch liegt bei etwa 11 % der Patient:innen mit einem DLBCL NOS ein MYC-Rearrangement vor. Von diesen weisen 39 % ein zusätzliches BCL2-, 15 % ein zusätzliches BCL6-Rearrangement und 12 % beide BCL-Rearrangements auf [16]. Diese werden gemäß WHO als hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBCL) mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangement klassifiziert [3].

In den meisten Fällen manifestiert sich das DLBCL NOS de novo ohne klinisch erkennbare Vorstufen; es kann jedoch auch aus einer Transformation eines indolenten Lymphoms (transformiertes indolentes NHL, tiNHL), wie z. B. der CLL, des FL oder des Marginalzonen-Lymphoms hervorgehen [17]. Darunter wird eine Transformation aus einem indolenten FL (transformiertes FL, tFL) am häufigsten beobachtet. Die Inzidenz der histologischen Transformation des indolenten FL liegt bei unter 1 – 3 % pro Jahr [18-21]. Transformationen von B-Zellen werden von genetischen, wie auch umweltbedingten Faktoren gesteuert und beinhalten somatische Mutationen oder solche der Keimbahnen sowie auch chromosomale Translokationen, wie etwa beim HGBCL [22-24].

Hinsichtlich der Behandlung und therapeutischen Empfehlungen wird bei den genannten Subtypen des DLBCL im deutschen Versorgungskontext nicht unterschieden [7, 25].

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache und Ätiologie des aggressiven B-Zell-NHL ist weitgehend unbekannt. Erbliche Faktoren oder eine genetische Veranlagung für ein NHL wurden bisher nicht nachgewiesen [26]. Vielmehr werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert, die eine genetische Veränderung in den B-Zellen verursachen können. Neben dem zunehmenden Alter, mit dem generell das Risiko an einem NHL zu erkranken steigt, werden das Vorliegen einer (viral bedingten) Immunschwäche bzw. eine induzierte Immunsuppression nach Organ- oder Stammzelltransplantation oder eine immunsuppressive Therapie als Risikofaktoren für die Entstehung eines B-Zell-NHL diskutiert. Des Weiteren können ultraviolette (UV)-Strahlung, Pestizide sowie Haarfärbemittel das Risiko, ein B-Zell-NHL zu entwickeln, erhöhen [26].

Ausgangspunkt aller B-Zell-NHL ist die unkontrollierte Vermehrung von mutierten B-Zellen. Die verantwortlichen genetischen Veränderungen können in allen Stadien der Differenzierung der B-Zellen entstehen. Je nach Stadium der Lymphozytenentwicklung, bei der die maligne

Transformation stattgefunden hat, entstehen unterschiedliche Lymphome, die sich in ihrer klinischen Ausprägung (indolent oder aggressiv) unterscheiden [5]. Die neoplastische Transformation der reifen B-Zellen führt zu abnormalen, fehlregulierten Zellen, welche größer als gesunde B-Zellen sind, unkontrolliert wachsen und die Funktionen der beteiligten Lymphknoten einschränken [1, 2].

Die molekulare Pathogenese ist komplex. So kann das DLBCL aus einer Transformation eines indolenten Lymphoms, wie etwa des follikulären Lymphoms oder des Marginalzonenlymphoms, entstehen [19, 27, 28]. Während die Mehrzahl der DLBCL-Fälle in den Lymphknoten auftritt, präsentieren sich etwa 10 – 25 % der Patient:innen mit groß- oder kleinzelligen (sogenannten konkordanten bzw. diskordanten) Knochenmarkinfiltrationen. Extranodale Manifestationen betreffen am häufigsten den Gastrointestinaltrakt und können auch auf der Haut, im zentralen Nervensystem (ZNS), in Lunge, Niere, Leber und in Speicheldrüsen auftreten [27]. Genetische Mutationen sind beim DLBCL in über 300 Genen nachgewiesen, von denen die meisten die Gene BCL6, BCL2, MYC und p53 betreffen [29-31]. Bei ungefähr 90 % der Patient:innen mit einem DLBCL exprimieren die B-Zellen auf ihrer Oberfläche das CD19-Antigen, welches eine große Rolle in der Erkennung und Behandlung der Erkrankung spielt [32, 33].

Bei vielen Patient:innen mit B-Zell-NHL lassen sich zudem Translokationen nachweisen, die zur Expression von Onkogenen führen. Die Onkogene stören das physiologische Wachstum und das Überleben der B-Zellen. Circa 80 % der DLBCL exprimieren das BCL2-Protein und 70 % das BCL6-Protein [34]. BCL2 kodiert für ein integrales äußeres mitochondriales Membranprotein, das die Apoptose hemmt; BCL6 kodiert für einen transkriptionellen Repressor innerhalb von B-Zellen des Keimzentrums, der die Lymphomentstehung durch gesteigerte Proliferation vermindert und eine Apoptose und Differenzierungsblockade vermittelt [35, 36]. Translokationen im BCL2-Gen liegen bei 20 – 30 % der Patient:innen mit einem DLBCL vor, Translokationen im BCL6-Gen bei 30 – 40 % der Patient:innen mit einem DLBCL [37].

Klinisches Bild

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

Prinzipiell ist der Befall jeder Lymphknotenregion und später auch ein Befall der extranodalen Strukturen des menschlichen Körpers möglich. Bei bis zu 40 % der Patient:innen präsentiert sich die Erkrankung extranodal, etwa im Knochenmark, im Magen-Darm-Trakt oder im ZNS. Die am häufigsten betroffene extranodale Stelle ist der Gastrointestinaltrakt [38, 39]. Im Unterschied zum DLBCL und FL3B befinden sich die malignen Zellen bei Patient:innen mit PMBCL normalerweise im Mittelfellraum in der Brusthöhle (Mediastinum). Nur in seltenen Fällen sind andere Regionen befallen. Typische Symptome des PMBCL sind daher Atemlosigkeit, Husten und eine venöse Rückflusstauung mit Schwellung von Gesicht und Armen [38, 40].

Bei Diagnosestellung liegen in der Regel rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen vor. Systemische Symptome umfassen typischerweise Nachtschweiß, nicht anderweitig erklärbare Gewichtsabnahme von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten und Fieber über 38 °C. Diese Allgemeinsymptome werden als sogenannte B-Symptome zusammengefasst [38, 39].

Diagnose

Eine gesicherte Diagnose des aggressiven B-Zell-NHL ist die Voraussetzung für den Beginn einer zielgerichteten Therapie. Basierend auf immunhistochemischen, zytogenetischen und molekulargenetischen Befunden kann eine Differenzialdiagnose und Einordnung gemäß der WHO-Klassifikation vorgenommen werden [3].

Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von Patient:innen mit Verdacht auf DLBCL stellen die AWMF, die DGHO sowie das NCCN zur Verfügung [7, 25, 41]. Die Diagnosestellung eines DLBCL beinhaltet eine vollständige körperliche Untersuchung inklusive großem Blutbild, dem Screening auf B-Symptome sowie der Erfassung der Größe von Leber und Milz [7, 41]. Anhand einer Biopsie, z. B. eines befallenen Lymphknotens, welche durch radiologische Bildgebung mit ergänzender Positronen-Emissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT) bestimmt wird, können Zellmorphologie und Subklassifikation des Lymphoms bestimmt werden [2, 42, 43]. Der Zellursprung wird dann durch die Erstellung eines Genexpressionsprofils oder durch Immunophänotypisierung bestätigt und anhand der WHO-Klassifikation eingestuft [3, 41]. Zusätzlich dienen das Level der Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum sowie der Harnsäurespiegel dem Aufschluss über Zellproliferation bzw. Zellzerfall. Nach internationalem Standard erfolgt die Evaluation des Therapieergebnisses 6 – 8 Wochen nach Therapieende mit Hilfe der PET/CT. Nach den modifizierten Cotswolds-Empfehlungen erfolgt die Nachsorge in den ersten beiden Jahren nach Ende der Therapie in vierteljährlichen, in den darauffolgenden drei Jahren in halbjährlichen und ab dem sechsten Jahr in jährlichen Abständen. Im Vordergrund der Nachsorgeuntersuchungen stehen die Anamnese, die körperliche Untersuchung und Laboruntersuchungen. Dabei gelten für die Diagnose im Rezidiv ähnliche Kriterien wie bei der Erstdiagnose [7, 41].

Stadieneinteilung

Für die Einteilung des Krankheitsstadiums der B-Zell-NHL hat sich die Ann-Arbor-Klassifikation etabliert [44, 45]. Diese berücksichtigt insbesondere das Ausmaß und die Verteilung der Lymphknotenbeteiligung sowie die extranodalen Manifestationen. Auf Basis der Anzahl und Lokalisation der betroffenen Regionen werden vier Stadien unterschieden (siehe Tabelle 3-1). Zur Ausbreitungsdiagnostik, und damit der Stadieneinteilung, wird ein CT-Scan mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen durchgeführt [7, 42]. Während des Stagings wird die Tumormasse beurteilt, wobei Tumore mit einer Größe von $\geq 7,5$ cm Durchmesser als große Lymphommanifestation (Bulky Disease) eingestuft werden und Tumore mit einer Größe von weniger als 7,5 cm Durchmesser nicht (non-Bulky Disease) [41]. Die Tumormasse hat dabei keinen Einfluss auf die Einteilung in die verschiedenen Tumorstadien, kann sich jedoch auf die Behandlung auswirken. So benötigen Tumore mit sehr großer Lymphommanifestation (Bulky Disease) eher eine Strahlentherapie an der betroffenen Stelle (involved site radiation therapy, ISRT) als Tumore ohne große Lymphommanifestation [46].

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung nach Ann-Arbor

Stadium	Definition
I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
IE	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
II_E	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
III_E	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
IV	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall)
Suffix S	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten)
Zusatz A	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome
Zusatz B	Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome: Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38 °C, nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel, nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten
Quellen: [44, 45]	

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

Prognostische Faktoren und Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs

Für die klinische Einschätzung der Prognose hat sich die Risikostratifizierung anhand des Internationalen Prognostischen Index (IPI) durchgesetzt. Dieser wurde 1993 vom International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project entwickelt, um das Gesamtüberleben und das Rezidivrisiko bei Patient:innen mit aggressivem B-Zell-NHL zu erfassen [47]. Dafür werden fünf unabhängige, klinisch messbare, prognosebestimmende Parameter, die einen Einfluss auf das Überleben bei aggressivem B-Zell-NHL zeigen, berücksichtigt (siehe Tabelle 3-2) und für die Prognose in günstige bzw. ungünstige Ausprägungen unterteilt.

Allerdings wurde der Internationale Prognostische Index (IPI) vor der Einführung von Rituximab entwickelt, mit dem sich die Therapie maßgeblich geändert hat. Leitlinien empfehlen dennoch die Anwendung des IPI und einer altersadjustierten Version, um Risiko und Prognose von Patient:innen mit einem DLBCL einschätzen zu können [7].

Tabelle 3-2: Wichtige prognostische Faktoren

Faktor	Günstige Ausprägung	Ungünstige Ausprägung
Alter	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
Ann-Arbor-Stadium	I – II	III – IV
Extranodale Manifestation	0 – 1	≥ 2
Serum-LDH	≤ obere Normgrenze	> obere Normgrenze
ECOG-Status	0 – 1	≥ 2
Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IPI: Internationaler Prognostischer Index; LDH: Laktatdehydrogenase Quelle: [7]		

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

Derzeit beträgt das Gesamtüberleben nach drei Jahren für Patient:innen mit einem DLBCL nach Erstlinientherapie mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab und einer Polychemotherapie (R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin und Predniso(lo)n) bei einem niedrigen Risiko von 91 %. Wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen, sinkt das Gesamtüberleben auf 81 % (niedrig-intermediäres Risiko) bzw. 65 % (hoch-intermediäres Risiko) und liegt bei Patient:innen mit hohem Risiko bei nur noch 59 % [38, 48]. Insbesondere für ältere Patient:innen und junge Hochrisikopatient:innen mit einem frühen Rezidiv ist die Prognose im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben ungünstig [49, 50].

Neben dem IPI wird für junge Patient:innen mit höchstens 60 Jahren die Anwendung des alters-adjustierten Internationalen Prognostischen Index (aaIPI) empfohlen – ein auf die Faktoren Allgemeinzustand, Ann-Arbor-Stadium und LDH-Level reduzierter Prognose-Score, in dem die oben genannten vier Risikogruppen durch 0, 1, 2 oder 3 als ungünstige Faktorausprägungen definiert sind [47]. Im Gegensatz zum IPI erlaubt der aaIPI eine Überlebensprognose unabhängig vom Alter. Darüber hinaus gibt es weitere Risikofaktoren, die mit einer schlechteren Prognose und einem höheren Rezidivrisiko assoziiert sind. Dazu zählen großzellige (konkordante) Knochenmarkinfiltrationen, große Lymphommanifestationen (Bulky Disease) sowie das Vorliegen von Komorbiditäten [7].

Anhand der Risikoeinschätzung kann die Prognose im Hinblick auf den Therapieerfolg und das Überleben der Patient:innen eingeschätzt werden. Mit zunehmender Zahl der Risikofaktoren verschlechtert sich die Prognose erheblich. Besonders ungünstig ist die Prognose für Patient:innen mit einem HGBCL. Dabei handelt es sich um ein besonders aggressives Lymphom, bei dem die BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements einen unabhängigen, negativen prognostischen Faktor für das Überleben in den ersten zwei Jahren darstellen. Prognostisch unterscheidet sich das DHL (MYC/BCL2 oder MYC/BCL6) nicht vom THL (MYC/BCL2/BCL6) [16]. In einer Studie mit 54 Patient:innen mit DHL, die CHOP (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin, Predniso(lo)n), R-CHOP oder eine HDCT mit oder ohne konsekutiver autoSZT erhielten, starben 59 % der Patient:innen innerhalb von sechs Monaten nach der Diagnose und nur sechs Patient:innen waren nach fünf Jahren noch am Leben [51]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Studie mit 303 Patient:innen mit DLBCL, die mit CHOP oder R-CHOP behandelt wurden. 14 % der Patient:innen wiesen ein MYC-Rearrangement auf (83 % davon hatten gleichzeitig ein BCL2- oder BCL6-Rearrangement). MYC-Rearrangements waren mit einem schlechteren 2-Jahres-Überleben assoziiert (35 % vs. 61 %) im Vergleich zu Patient:innen mit einem DLBCL ohne MYC-Rearrangement [52]. In einer weiteren retrospektiven Studie mit Patient:innen mit einem DLBCL, die mit R-CHOP behandelt wurden, zeigte die Subgruppe der Patient:innen mit DHL (n = 14) im Vergleich zu den anderen Patient:innen mit einem DLBCL ein signifikant schlechteres Ergebnis (5-Jahres-Überleben 27 % vs. 71 %) [53]. Für Patient:innen mit FL3B liegen dagegen kaum separate Daten vor, vielmehr werden diese in der Regel innerhalb von Studien mit DLBCL bzw. aggressiven B-Zell-NHL erhoben und analysiert. In der bisher größten retrospektiven Analyse von Patient:innen mit FL konnte gezeigt werden, dass sich ein FL3B wie ein DLBCL verhält [12]. Die Analyse von 23 Patient:innen mit FL3B ergab, dass die generelle Überlebensrate nach fünf Jahren ungeachtet der Vortherapie 43 % betrug, wobei sich auch diese Schätzung aufgrund der sehr geringen Anzahl von Patient:innen mit FL3B (5 % der Gesamtstudienpopulation) nur begrenzt interpretieren lässt [12]. Im Gegensatz dazu haben Patient:innen mit PMBCL nach der Erstlinientherapie mit R-CHOP eine gute Prognose. Das Gesamtüberleben nach drei Jahren beträgt 89 % bei Patient:innen mit niedrigem Risiko [54]. Ebenfalls sehr gute Therapieergebnisse wurden mit DA-EPOCH-R (dosisadjustiertes Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Rituximab) erzielt. Nach fünf Jahren betrug das ereignisfreie Überleben (Event-free survival, EFS) nach Erstlinientherapie 93 % und das Gesamtüberleben 97 % [55].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Liso-Cel umfasst alle erwachsene Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Für diese schwer zu behandelnden Hochrisikopatient:innen werden u. a. deutlich niedrigere 3-Jahres-Überlebensraten berichtet als für Patient:innen mit späterem Rezidiv (39 % vs. 64 %) [56-60].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf

Derzeitige Behandlungssituation des aggressiven B-Zell-NHL

Derzeitige relevante und etablierte Empfehlungen für die Behandlung des aggressiven B-Zell-NHL sind in der S3-Leitlinie der AWMF sowie der DGHO- und NCCN-Leitlinie für die Behandlung des DLBCL verankert [7, 25, 41]. Diese Leitlinien sind auch maßgeblich für die Behandlung des HGBCL, PMBCL und des FL3B, welche ebenfalls den aggressiven B-Zell-NHL zugeordnet werden [3].

Das aggressive B-Zell-NHL umfasst unterschiedliche, prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankungen. Die Behandlung erfolgt mit kurativer Intention sofern Komorbiditäten oder andere Umstände einem kurativen Konzept nicht im Wege stehen [7]. Für die Erstlinientherapie wurde bislang die Behandlung mit dem R-CHOP-Regime oder mit R-CHOP-ähnlichen Protokollen empfohlen, welche je nach prognostischen Subgruppen Heilungsraten von 60 – 70 % erzielen [61]. Allerdings erleiden ca. 30 – 40 % der Patient:innen ein Rezidiv oder sind refraktär auf die Erstlinientherapie [62, 63]. Dabei spricht man von Hochrisikopatient:innen, wenn diese innerhalb von 12 Monaten der Erstlinientherapie rezidivieren bzw. primär refraktär sind, da diese eine besonders schlechte Prognose haben [62]. Etwa 71 – 75 % der Patient:innen rezidivieren innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie bzw. sind primär refraktär [64-68]. Die therapeutischen Möglichkeiten (siehe Abschnitt „Behandlungssituation bei Patient:innen im AWG vor Einführung von CAR-T-Zelltherapien“) für dieses Patientenkollektiv waren vor der Einführung von CAR-T-Zelltherapien begrenzt und es konnten lediglich niedrige Ansprechraten erzielt werden und in aller Regel verstarben die betroffenen Patient:innen an ihrer Erkrankung [56].

Behandlungssituation bei Patient:innen im AWG vor Einführung von CAR-T-Zelltherapien

Für Patient:innen mit primär refraktärer Erkrankung oder frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinientherapie) wird gemäß der deutschen S3-Leitlinie der AWMF, der NCCN sowie der DGHO-Leitlinie die Therapie mit CAR-T-Zellen als neuer und aktueller Standard angesehen [7, 25, 41]. Vor Einführung der CAR-T-Zelltherapien galt sowohl für Patient:innen mit frühem Rezidiv als auch für Patient:innen mit spätem Rezidiv nach der Erstlinientherapie die konventionelle Salvage-Chemotherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer HDCT mit anschließender autoSZT, als der Therapiestandard [7]. Durch diese Therapie konnte aber nur bei 25 – 35 % der Patient:innen eine Heilung erzielt werden [7, 67]. Ungefähr ein Drittel der Patient:innen erleidet nach einer autoSZT ein Rezidiv [69]. Bei der Hälfte der Patient:innen, die initial Kandidat:innen für eine autoSZT waren, kann letztendlich aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf eine Salvage-Chemotherapie, auftretenden Nebenwirkungen oder einer in sehr wenigen Fällen ungenügenden Mobilisierung der Stammzellen keine autoSZT durchgeführt werden, sodass sich diese Patient:innen letztendlich dem Eingriff nicht unterziehen [63, 67, 69-74]. Entsprechend können nur ca. 10 % der Patient:innen mit rezidiviertem DLBCL durch eine autoSZT geheilt werden. Hochrisikopatient:innen zeigen sogar ein noch deutlich niedrigeres Ansprechen auf diese Zweitlinientherapie, ein kürzeres medianes PFS und niedrigere 3-Jahres-Überlebensraten [67, 75].

Einführung der CAR-T-Zelltherapien

Die Einführung der CAR-T-Zelltherapien zeigt überzeugende Ergebnisse bei der Behandlung des aggressiven B-Zell-NHL. Diese Therapiemöglichkeit, die unabhängig vom Alter der Patient:innen und deren Eignung für eine Hochdosistherapie bzw. Stammzelltransplantation sowie vorhandener Chemorefraktärität eingesetzt werden kann und somit einer breiten Patientenpopulation zur Verfügung steht, hat in der Drittlinientherapie bereits hohe Ansprechraten und eine dauerhafte Remission erzielt und sich zur Standardtherapie in dieser Situation etabliert [76-78]. Nach Zulassung dieser Therapien in der Zweitlinie empfehlen die aktuellen Leitlinien deren Einsatz nun auch in dieser Therapiesituation für Patient:innen, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie rezidivierten oder primär refraktär sind [7, 25, 41]. Die autoSZT ist für Patient:innen im vorliegenden AWG gemäß der aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen [7, 25, 41]. Dies ist darin begründet, dass Ergebnisse der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 zu Liso-Cel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zum SoC (Kontrollgruppe) insbesondere eine verbesserte Wirksamkeit bei einem gleichzeitig handhabbaren Sicherheitsprofil zeigten [76, 78].

Die hohe Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapie kann mit spezifischen Nebenwirkungen einhergehen. Die Daten pivotaler Studien von Axicabtagen-Ciloleucel zeigen beispielsweise, dass praktisch alle Patient:innen nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel ein Zytokin-Freisetzungssyndrom und/oder eine Neurologische Toxizität unterschiedlicher Schweregrade erleiden [76, 79]. Real-World-Daten zu Axicabtagen-Ciloleucel zeigten, dass 81 % der Patient:innen ein Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Schweregrades entwickelten und 10 % ein Zytokin-Freisetzungssyndrom vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Zudem wurde gemäß Real-World-

Daten bei einer Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel bei 44 % der Patient:innen eine Neurologische Toxizität jeglichen Schweregrades beobachtet und bei 16 % der Patient:innen eine Neurologische Toxizität vom CTCAE-Grad ≥ 3 [80]. Dementsprechend besteht trotz Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel weiterhin der Bedarf für eine Therapieoption mit einer besseren Verträglichkeit bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit und kurativem Potenzial.

Darüber hinaus gibt es spezifische Patientenpopulationen mit aggressivem B-Zell-NHL, die in der Zulassungsstudie von Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-7) ausgeschlossen wurden. Die Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel umfasst entsprechend nicht die Behandlung von Patient:innen mit PMBCL und FL3B in der Zweilinientherapie, sodass für diese Patient:innen nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf besteht.

Dementsprechend besteht insgesamt trotz Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel weiterhin für Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B der Bedarf für eine Therapieoption mit hoher Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und kurativem Potenzial für eine breite Patientenpopulation.

Fazit zur Behandlungssituation und zum therapeutischen Bedarf

Das aggressive B-Zell-NHL bleibt für viele Patient:innen eine unheilbare Erkrankung. Insbesondere ein Rezidiv oder eine Refraktärität erhöhen die Mortalität signifikant. Patient:innen, die innerhalb von 12 Monaten rezidivieren oder primär refraktär sind (sogenannte Hochrisikopatient:innen), zeigen zudem ein besonders schlechtes Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie mit einer Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT und versterben in aller Regel an ihrer Erkrankung [56-60]. Neben der hohen Mortalität erleiden Patient:innen mit einem rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL auch eine deutliche, durch schwere körperliche und psychosoziale Symptome bedingte, Minderung der Lebensqualität [2, 81-84].

Außerdem weisen die derzeit verfügbare Therapien Limitationen auf. Sie sind z. B. häufig mit Neurologischer Toxizität und einem Zytokin-Freisetzungssyndrom verbunden (Axicabtagen-Ciloleucel) oder weisen Akuttoxizitäten, wie Polyneuropathien, oder Langzeitnebenwirkungen, wie kardiale Nebenwirkungen oder sekundäre Neoplasien auf (Chemotherapien) [85-88]. Darüber hinaus werden Lymphom-Entitäten wie das PMBCL und FL3B in der Zweitlinientherapie von Axicabtagen-Ciloleucel nicht adressiert [89].

Dementsprechend besteht für Patient:innen im vorliegenden AWG ein hoher Bedarf an einer potenziell kurativen Therapieoption mit einer in klinischen Studien nachgewiesenen hohen Wirksamkeit und einem gleichzeitig gut handhabbaren Sicherheitsprofil, die im Gegensatz zur autoSZT unabhängig von der Eignung für eine Hochdosistherapie angewendet werden kann.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Liso-Cel

Wie oben beschrieben, besteht nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen, verträglichen und wirksamen Behandlungsoptionen mit kurativem Potenzial für Patient:innen mit einem DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die nach der Erstlinientherapie ein frühes Rezidiv aufweisen oder primär refraktär sind, die unabhängig von der Eignung für eine Transplantation eingesetzt werden können. Mit Liso-Cel ist so eine neue Behandlungsmöglichkeit jetzt verfügbar. Liso-Cel ist eine Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie, die in der EU seit 2022 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, zugelassen ist. Seit 28.04.2023 ist Liso-Cel ebenfalls im vorliegenden AWG zugelassen [90]. Liso-Cel wird seit 2022 auch bereits in den medizinischen Leitlinien in der Zweitlinientherapie neben Axicabtagen-Ciloleucel als Standardtherapie empfohlen [25, 41, 90]. Gegenüber den verfügbaren konventionellen Therapieoptionen in der zweiten Therapielinie ist Liso-Cel als CAR-T-Zelltherapie eine hochwirksame und gleichzeitig gut handhabbare Therapieoption mit kurativem Potenzial, die sowohl das Progressionsrisiko als auch die Mortalität reduziert. Das Risiko für ein EFS-Ereignis und damit für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes kann durch Liso-Cel im Vergleich zum SoC um etwa 64 % reduziert werden. Auch für das PFS und das Ansprechen bestehen erhebliche Vorteile zugunsten von Liso-Cel (siehe Modul 4B).

Im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel besteht Liso-Cel aus einer definierten Zusammensetzung an CD8+- und CD4+-CAR-T-Zellen [91]. Damit wird die Produktvariabilität reduziert und die Produktqualität erhöht [92]. Gleichzeitig könnten die Dosis und das definierte Verhältnis von CD8+- und CD4+-CAR-T-Zellkomponenten das Auftreten und den Schweregrad vom Zytokin-Freisetzungssyndrom und der Neurologischen Toxizität positiv beeinflussen [93], wodurch sich für Liso-Cel ein gutes und handhabbares Sicherheitsprofil ableiten lässt. Die gute Verträglichkeit von Liso-Cel zeigt sich auch in den in Modul 4B dargestellten Studienergebnissen zu Liso-Cel sowie im durchgeführten indirekten Vergleich über den gemeinsamen Brückenkomparator SoC gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. Vergleiche zur Wirksamkeit von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zeigen keine signifikanten Unterschiede, was auf eine ähnliche Wirksamkeit hindeutet. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen aber bei den Auswertungen zur Verträglichkeit. Beim Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms (jegliche und schwere) und der Neurologischen Toxizität (jegliche, schwerwiegende und schwere) zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Liso-Cel kann somit den therapeutischen Bedarf in dieser Patientenpopulation decken und hat das Potenzial, die Therapielandschaft der Zweitlinientherapie im rezidierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B maßgeblich zu erweitern. Daher bietet Liso-Cel einen bisher nicht erreichten Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei erwachsenen Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Dies gilt einschließlich für Patient:innen mit patienten- oder krankheits-spezifischen Risikofaktoren, die aufgrund ihres Allgemeinzustands, vorliegender Komorbiditäten oder eines aggressiven Krankheitsverlaufes eine besondere Herausforderung bei der Behandlung darstellen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des DLBCL, PMBCL, HGBCL und FL3B werden Veröffentlichungen des Robert Koch-Instituts (RKI) sowie die zugrundeliegende Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen. Bei den Daten des RKI handelt es sich um bevölkerungsbezogene Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland [94]. Die epidemiologischen Auswertungen werden dabei anhand der amtlichen Diagnosenklassifikation gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) angegeben.

In der Berichterstattung des RKI werden die Entitäten des aggressiven B-Zell-NHL in der Gruppe der „Non-Hodgkin-Lymphome“ (ICD-10 C82-C88) zusammengefasst. Diese enthalten neben den folliculären und nicht folliculären Lymphomen auch reifzellige T/NK-Zell-Lymphome sowie sonstige, nicht näher bezeichnete Typen des NHL, weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome und bösartige immunproliferative Krankheiten [94].

Zahlen zu den vom AWG umfassten Entitäten DLBCL (ICD-10 C83.3), FL3B (ICD-10 C82.4) und PMBCL (ICD-10 C85.2) sowie dem HGBCL werden dabei nicht separat ausgewiesen. Aus diesem Grund wurde eine Anfrage an das ZfKD gestellt [95].

Inzidenz

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

Dabei wird davon ausgegangen, dass das HGBCL bereits in den Daten zum DLBCL inkludiert ist, da das HGBCL bis zur Aktualisierung der WHO Klassifikation im Jahr 2017 noch als Subtyp des DLBCL galt und nicht als separate Lymphomentität aufgefasst wurde [3, 96]. Die Daten zum FL enthalten die Fallzahlen nach Grad (ICD-10 C82.0 bis ICD-10 C82.9). In der Auswertung des ZfKD sind Patient:innen mit FL Grad 3A und Grad 3B innerhalb der ICD-10 C82.2 erfasst. Diese können nicht separat angegeben werden, da die Diagnosen in den Registern primär nach ICD-O-3 kodiert werden, welche nicht zwischen FL3A und FL3B differenziert. Die automatisierte Überführung der ICD-O-3 Klassifikation in die ICD-10-Klassifikation anhand der vom ZfKD, der Gesellschaft Epidemiologischer Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entwickelten Überleitungstabelle lässt eine nachträgliche Differenzierung nicht zu. Daten zur rohen Rate der jeweiligen Inzidenzen liegen nicht vor.

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

Jahre	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland						
ICD-10 C82 (Follikuläres Lymphom, FL)						
weiblich	1.591	1.622	1.674	1.678	1.754	1.578
männlich	1.390	1.464	1.479	1.621	1.662	1.576
Gesamt	2.980	3.086	3.154	3.300	3.416	3.154
ICD-10 C82.2 (Follikuläres Lymphom Grad 3, nicht näher bezeichnet)						
weiblich	235	210	277	252	281	257
männlich	203	214	252	267	279	278
Gesamt	438	424	529	520	560	534
ICD-10 C83.3 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, DLBCL)						
weiblich	2.430	2.501	2.485	2.607	2.900	3.014
männlich	2.802	2.876	3.028	3.349	3.471	3.682
Gesamt	5.232	5.377	5.513	5.956	6.371	6.697
ICD-10 C85.2 (Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, PMBCL)						
weiblich	47	60	57	62	61	61
männlich	30	32	56	50	34	58
Gesamt	76	92	113	112	95	119
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (international statistical classification of diseases and related health problems), 10. Revision; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom Quelle: [95]						

Das DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patient:innen mit einem Durchschnittsalter von über 60 Jahren auf [97]. Das mediane Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 71 Jahren, allerdings können auch jüngere Patient:innen betroffen sein. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen [10]. Im Gegensatz zum DLBCL erkranken an einem PMBCL eher junge Patient:innen mit einem medianen Alter von 33 Jahren; Frauen sind häufiger betroffen als Männer [11]. Für das FL liegt das mediane Erkrankungsalter bei 66 Jahren. Frauen erkranken etwas häufiger als Männer [7, 10].

Prävalenz

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

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

Jahre	0 – 44 Jahre	45 – 54 Jahre	55 – 64 Jahre	65 – 74 Jahre	≥ 75 Jahre	Gesamt
5-Jahresprävalenz, Fallzahlen in Deutschland						
ICD-10 C82 (Follikuläres Lymphom, FL)						
weiblich	375	1.005	1.719	1.969	2.072	7.140
männlich	523	1.067	1.533	1.717	1.671	6.512
Gesamt	898	2.072	3.252	3.686	3.743	13.652
ICD-10 C82.2 (Follikuläres Lymphom Grad 3, nicht näher bezeichnet)						
weiblich	51	144	234	305	326	1.060
männlich	99	145	247	260	310	1.062
Gesamt	150	289	481	565	637	2.122
ICD-10 C83.3 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, DLBCL)						
weiblich	561	748	1.444	2.120	3.537	8.410
männlich	932	1.212	1.804	2.495	3.613	10.055
Gesamt	1.493	1.959	3.247	4.615	7.150	18.465
ICD-10 C85.2 (Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, PMBCL)						
weiblich	145	33	30	12	22	242
männlich	103	24	12	23	16	178
Gesamt	248	57	42	36	38	421
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (international statistical classification of diseases and related health problems), 10. Revision; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom						
Quelle: [95]						

Die Daten zur ICD-10 C83.3 enthalten alle Patient:innen mit einem DLBCL inklusive morphologischer, immunhistochemischer und zytogenetischer Subtypen. In den Daten zum FL Grad 3 (ICD-10 C82.2) sind die Daten zu Patient:innen mit einem FL Grad 3A und Grad 3B gemeinsam enthalten und können nicht unterschieden werden. Weiterhin wird auch hier davon ausgegangen werden, dass das HGBCL bereits in den Daten zum DLBCL inkludiert ist.

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

Ausgehend von den für die vergangenen Jahre dokumentierten Daten zur Inzidenz wird mithilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate die weitere Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen für die nächsten fünf Jahre prognostiziert. Dazu wird die mittlere jährliche Steigerungsrate über die letzten verfügbaren Jahre ermittelt und die Inzidenz bis 2027 fortgeschrieben:

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

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

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

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

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

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

Für alle Entitäten wurde über die vergangenen Jahre eine Steigerung der Neuerkrankungen beobachtet. Dies lässt sich vermutlich auf genauere diagnostische Verfahren sowie eine verbesserte Kodierung der einzelnen Entitäten zurückführen. Vor allem die molekular-genetische Unterscheidung des PMBCL sowie des FL3B wurde in den vergangenen Jahren neu bzw. verstärkt etabliert [3]. Eine Kodierung von PMBCL sowie des FL nach Grad der Erkrankung ist im Rahmen der ICD-10-Klassifikation erst seit 2011 möglich, weshalb für diese beiden Entitäten in den darauffolgenden Jahren hohe Steigerungsraten zu beobachten sind. Dies bedeutet demnach nicht zwangsläufig eine Zunahme der Erkrankungen, sondern kann in der differenzierteren Diagnose und Dokumentation dieser Patient:innen begründet sein.

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

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Steigerungsrate werden die Fallzahlen zur Inzidenz und Prävalenz bis zum Jahr 2027 fortgeschrieben (siehe Tabelle 3-5).

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

Jahre	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Prognostizierte Inzidenz										
FL	3.190	3.226	3.263	3.300	3.338	3.376	3.414	3.453	3.493	3.533
FL Grad 3	556	579	603	627	653	679	707	736	766	797
DLBCL	7.035	7.391	7.765	8.158	8.571	9.005	9.460	9.939	10.442	10.970
PMBCL	130	141	154	169	184	201	219	239	261	285
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom										

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Liso-Cel	1.900 – 2.677	1.670 – 2.353
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel		

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

Die Zielpopulation von Liso-Cel umfasst erwachsene Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [90]. Für diese Zielpopulation liegen keine für den deutschen Versorgungskontext relevanten Quellen oder Publikationen vor, welche die Anzahl der Patient:innen der im AWG enthaltenen Entitäten direkt abbilden. Die Anzahl der Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation von Liso-Cel wird daher in mehreren Schritten hergeleitet. Da sich die Behandlung von Patient:innen mit HGBCL, PMBCL und FL3B an der Struktur zur Behandlung des DLBCL orientiert [7], werden die Schritte zur Herleitung der Zielpopulation für alle vom AWG umfassten Patient:innen zusammen kalkuliert.

Im Folgenden wird die Vorgehensweise zur Herleitung der GKV-Zielpopulation von Liso-Cel im Detail erläutert und entsprechende Unsicherheiten diskutiert.

Schritt 1 – Patient:innen mit DLBCL (einschließlich HGBCL), PMBCL und FL3B

Als Grundlage für die Herleitung der Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation werden die im Abschnitt 3.2.3 prognostizierten Inzidenzen für das Jahr 2022 herangezogen. Demzufolge sind 8.571 Patient:innen an DLBCL, 184 Patient:innen an PMBCL und 653 Patient:innen an FL Grad 3 neu erkrankt.

Die Anzahl der Patient:innen mit DLBCL enthält Patient:innen unterschiedlicher morphologischer, immunhistochemischer und zytogenetischer Subtypen, einschließlich Patient:innen mit HGBCL.

Angaben zur Anzahl von Patient:innen mit FL3B können vom ZfKD nicht gemacht werden. Aus diesem Grund wird der Anteil dieser Patient:innen anhand einer schwedischen Auswertung von Patient:innen mit FL geschätzt. Von den 462 Patient:innen, die zwischen 1994 und 2004 mit einem FL diagnostiziert wurden, lag bei 23 Patient:innen ein FL3B vor [12]. Entsprechend kann dieser Anteil von 5 % auf die Anzahl an Patient:innen mit einem FL in Deutschland übertragen werden.

Für die Berechnung der Anzahl von Patient:innen mit einem FL werden Daten des ZfKD zugrunde gelegt, in denen Patient:innen mit den Unterdiagnosen der ICD-10 C82.0 (FL Grad 1), C82.1 (FL Grad 2), C82.2 (FL Grad 3 nicht näher bezeichnet), und C82.9 (FL nicht näher bezeichnet) zusammengefasst sind. Für das Jahr 2017 waren gemäß den Angaben des ZfKD 3.154 Patient:innen mit einem FL inzident. Für das Jahr 2022 werden entsprechend der mithilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate kalkulierten Prognose 3.338 neu diagnostizierte Patient:innen mit einem FL erwartet. Unter der oben getroffenen Annahme, dass bei ca. 5 % dieser Patient:innen ein FL3B vorliegt, würde im Jahr 2022 bei 167 Patient:innen ein FL3B diagnostiziert. Diese Schätzung ist mit Unsicherheit behaftet, da es innerhalb Deutschlands und auch zwischen den europäischen Ländern eine gewisse Heterogenität bei der Kodierung der Diagnosen zum FL, insbesondere des jeweiligen Grades, gibt bzw. die Gruppierung „Follikuläres Lymphom“ zum Teil unterschiedliche Entitäten zusammenfasst.

In Summe werden im Jahr 2022 8.922 Patient:innen mit einer der im AWG enthaltenen Entitäten neu diagnostiziert. Da Patient:innen mit PMBCL, HGBCL und FL3B gemäß den Empfehlungen zur Therapie des DLBCL behandelt werden und Studienergebnisse für Patient:innen mit PMBCL, HGBCL und FL3B mehrheitlich im Rahmen von Studien mit DLBCL bzw. NHL erhoben wurden, werden diese Entitäten im Weiteren nicht unterschieden, sondern zusammengefasst hergeleitet.

Obwohl das AWG von Liso-Cel ausschließlich erwachsene Patient:innen umfasst, ist bei der Herleitung der Zielpopulation kein separater Schritt zum Ausschluss von Patient:innen unter 18 Jahren notwendig, da das Erkrankungsalter für NHL insgesamt im Median bei 70 – 72 Jahren liegt [94]. Für das DLBCL gibt das RKI ein medianes Erkrankungsalter von 71 Jahren an, für das FL wird ein Alter von 66 Jahren angegeben [10]. Lediglich das PMBCL tritt im Gegensatz dazu eher bei jüngeren Patient:innen mit einem medianen Alter von 33 Jahren auf [11]. Trotz dieser Unterschiede beläuft sich der Anteil der unter 45-jährigen Erkrankten, basierend auf den vom ZfKD zur Verfügung gestellten Daten zur 5-Jahresprävalenz über die betrachteten Entitäten DLBCL, PMBCL und FL3B hinweg, auf insgesamt lediglich 9,0 % (siehe Tabelle 3-4).

Das Statistische Bundesamt erfasst anhand der vierstelligen Positionen der ICD-10 die Fallzahl der im Berichtsjahr aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patient:innen nach Altersgruppen und Geschlecht. Die Aufteilung nach Altersgruppen erlaubt eine Betrachtung der Patient:innen bis 18 Jahre oder einschließlich 19 Jahre. Im Berichtsjahr 2017 war keiner der Krankenhauspatient:innen mit einer ICD-10 C82.4 (FL Grad 3B) und mit einer ICD-10 C83.3 (DLBCL) unter 20 Jahre alt. Von den Patient:innen mit PMBCL (ICD-10 C85.2) waren 6,4 % jünger als 20 Jahre. Über alle drei Entitäten hinweg ergibt sich damit ein Anteil von 0,9 % der Patient:innen in der Altersgruppe 0 Jahre bis einschließlich 19 Jahre [98].

In der Datenbank des ZfKD werden die Fallzahlen der Neuerkrankungen lediglich nach ICD-10-Dreisteller zur Verfügung gestellt. Die Auswertung nach Altersgruppe bewegt sich für Patient:innen bis einschließlich 19 Jahren in einer Spanne zwischen 0,2 % (ICD C82) bis 1,7 % (ICD-10 C83). Für Patient:innen mit einer ICD-10 C85 liegt der Anteil mit 0,9 % dazwischen [95].

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

Schritt 2 – Patient:innen, die eine Erstlinientherapie erhalten

Entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien wird davon ausgegangen, dass für die Patient:innen im AWG eine Erstlinientherapie indiziert ist [7, 25, 41]. Eine Erstlinientherapie besteht prinzipiell aus sechs bis acht Zyklen des CHOP-Protokolls und acht Gaben Rituximab (R), dem sogenannten R-CHOP-Regime bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP-ähnlichen Protokollen [7]. Abgesehen von individuellen Entscheidungen gegen die Durchführung einer Therapie sowie spezifischen Kontraindikationen, die in der Betrachtung zu vernachlässigen sind, lassen sich keine Patient:innen identifizieren, die nicht für eine Erstlinientherapie infrage kommen. Dementsprechend werden alle in Schritt 1 für das Jahr 2022 ermittelten 8.922 Patient:innen mit einer gesicherten Diagnose für die weitere Betrachtung herangezogen.

Schritt 3 – Patient:innen mit Rezidiv/Refraktärität nach Erstlinientherapie

Für die Erstlinientherapie werden in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit heterogene Heilungs- bzw. Rezidivraten berichtet. Die Hinzunahme von Rituximab hat das Ansprechen auf die Erstlinientherapie im Allgemeinen erhöht [49, 99-101]. Ungeachtet alters- und risikogruppenbedingter Unterschiede gilt eine Heilungsrate von 60 % – 70 % nach einer Rituximab-haltigen Therapie in der Erstlinie als akzeptiert [7, 38, 62, 63, 101, 102]. Demnach erleiden im Durchschnitt 30 % – 40 % der Patient:innen ein Rezidiv nach einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie oder sind primär refraktär [49, 100].

Angewendet auf die Anzahl der inzidenten Patient:innen in der Zielpopulation, gelten 5.353 – 6.245 der Patient:innen nach der Erstlinientherapie als geheilt und sind von der weiteren Betrachtung auszuschließen. 2.677 – 3.569 der Patient:innen erleiden ein Rezidiv bzw. eine Refraktärität und werden für die weitere Kalkulation berücksichtigt.

Schritt 4 – Patient:innen mit einem Rezidiv innerhalb von 12 Monaten der Erstlinien-Chemoimmuntherapie oder primärer Refraktärität (gesamte Zielpopulation von Liso-Cel)

Die Dauer von der Diagnose bis zum Rezidiv oder eine Refraktärität auf die Erstlinientherapie werden als wichtige prognostische Faktoren gesehen [56, 57, 60, 75, 102]. Es wird davon ausgegangen, dass etwa 71 – 75 % der Patient:innen innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren bzw. primär refraktär sind [64-68].

Bezogen auf die in Schritt 3 hergeleitete Anzahl der Patient:innen, die rezidivieren bzw. primär refraktär sind (2.677 – 3.569 Patient:innen), ergibt sich somit ein Anteil von 1.900 – 2.677 Patient:innen pro Jahr, welche innerhalb von 12 Monaten der Erstlinientherapie rezidivieren oder primär refraktär sind.

Schritt 5 – Patient:innen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Für die Zielpopulation zu berücksichtigen sind Patient:innen, die in der GKV versichert sind. Bei der Anzahl der GKV-Versicherten wurde die Angabe des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) sowie die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Deutschen Statistischen Bundesamt (Destatis) herangezogen. Für das Jahr 2023 ergibt sich bei 73.930.442 gesetzlich Versicherten (Stand: Januar 2023) und einem Bevölkerungsstand von 84.079.811 Personen (Stichtag: 30. Juni 2022) ein Anteil von 87,9 % Personen in der GKV [103, 104].

Damit ergeben sich für die gesamte GKV-Population (aus Schritt 4) von Liso-Cel 1.670 – 2.353 Patient:innen.

Patient:innen in der Zielpopulation von Liso-Cel

Die nachfolgende Tabelle 3-7 fasst die Herleitung der erwachsenen Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und somit der Zielpopulation von Liso-Cel entsprechen, zusammen.

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

Schritt	Bezeichnung	Anteil vom vorherigen Schritt	Anzahl der Patient:innen
Schritt 1	Inzidenz 2022: Patient:innen mit DLBCL (einschließlich HGBCL), PMBCL und FL3B	-	8.922
Schritt 2	Patient:innen, die eine Erstlinientherapie erhalten	100 %	8.922
Schritt 3	Patient:innen mit Rezidiv/Refraktärität nach Erstlinientherapie	30 – 40 %	2.677 – 3.569
Schritt 4	Patient:innen mit einem Rezidiv innerhalb von 12 Monaten der Erstlinien-Chemoimmuntherapie oder primärer Refraktärität	71 – 75 %	1.900 – 2.677
Schritt 5	Patient:innen in der GKV	87,9 %	1.670 – 2.353
Zielpopulation von Liso-Cel in der GKV			1.670 – 2.353
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom			

Insgesamt wird die Anzahl der erwachsenen Patient:innen mit einem DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind auf 1.670 – 2.353 Patient:innen in der GKV quantifiziert. Bereits die Quantifizierung der Patient:innen, die im Jahr 2022 neu mit einem DLBCL (einschließlich HGBCL), PMBCL und FL3B diagnostiziert wurden, ist unsicher, da in der Kodierung der Diagnosen nicht immer zwischen den einzelnen Entitäten unterschieden wird bzw. je nach Kodierungssystem nicht unterschieden werden kann. Die für die Herleitung der inzidenten Patient:innen angewandte Methodik ist daher eine Näherung, bei der nicht ausgeschlossen werden kann, dass zum Teil auch nicht vom AWG umfasste Entitäten, wie beispielsweise das FL3A, enthalten sind. Somit ist die Zahl der inzidenten Patient:innen tendenziell überschätzt. Zusätzlich wurde aufgrund der fehlenden Zuteilung in den Daten angenommen, dass das HGBCL komplett im DLBCL umfasst ist. Zudem führen die differenziertere Diagnose und die Kodierungen der Entitäten in den letzten Jahren zu einer unverhältnismäßig hohen Steigerung der Inzidenz, die sich in diesem Umfang nicht in einer tatsächlichen Zunahme der Patientenzahl begründet. Anhand der daraus berechneten mittleren jährlichen Steigerungsrate wurde die erwartete Inzidenz bis zum Jahr 2022 linear fortgeschrieben. Allerdings wäre eher zu erwarten, dass sich nach Implementierung der Diagnosecodes ein Plateau in der Inzidenzrate bildet. Daher führt auch diese Annahme zu einer Überschätzung der neu diagnostizierten Patient:innen.

Im weiteren Verlauf der Herleitung wird die Annahme getroffen, dass alle Patient:innen mit einem klinischen Rezidiv innerhalb von 12 Monaten der Erstlinientherapie oder einer primären Refraktärität eine Indikation zur Therapie haben. Daher wurden diese Patient:innen in Gänze berücksichtigt. Der Anteil der Patient:innen, die im Verlauf einer Therapie oder nach einem Rezidiv versterben, bleibt so unberücksichtigt. Daraus ergibt sich eine Überschätzung der Population.

Aufgrund der Seltenheit der betrachteten Entitäten beruhen alle Angaben und Anteile zu Patient:innen auf Annahmen auf der Grundlage von einzelnen Studien mit wenigen Patient:innen. In vielen Fällen werden mangels verfügbarer Evidenz Annahmen getroffen bzw. Anteile aus anderen Patientenpopulationen übertragen. In der Gesamtschau sind die ermittelten Patientenzahlen mit Unsicherheiten behaftet, wobei diese trotz der gegenläufigen Auswirkungen aber eher zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patienten gruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Liso-Cel	Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.	Gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT ^a : beträchtlich Gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel: nicht quantifizierbar	1.670 – 2.353
<p>a: Da der frühere Therapiestandard – Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT – vom G-BA im Jahr 2021 als zweckmäßig betrachtet wurde und mit der pivotalen Studie TRANSFORM direkt vergleichende Evidenz hierzu vorliegt, wird diese ergänzend dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HDCT: Hochdosischemotherapie; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)</p>			

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

Die in Tabelle 3-8 angegebene Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patient:innen in der Zielpopulation im AWG von Liso-Cel.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung der Erkrankung sowie die Ableitung des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf der Grundlage nationaler und internationaler Leitlinien im AWG sowie medizinischer Fachpublikationen.

Abschnitt 3.2.3

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

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

Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

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

Da spezifisch für die Zielpopulation von Liso-Cel keine epidemiologischen Maßzahlen zur Verfügung stehen, wurde die Patientenzahl in der Zielpopulation in mehreren Schritten anhand verschiedener publizierter Studien mit Patient:innen im AWG hergeleitet [105].

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. Smedby KE, Ponzoni M (2017): The aetiology of B-cell lymphoid malignancies with a focus on chronic inflammation and infections. *J Intern Med*; 282(5):360-70.
2. Liu Y, Barta SK (2019): Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*; 94(5):604-16.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. (2016): The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*; 127(20):2375-90.
4. Armitage JO, Weisenburger DD (1998): New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol*; 16(8):2780-95.
5. Sapkota S, Shaikh H (2022): Non-Hodgkin Lymphoma. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>.
6. Beham-Schmid C (2017): Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. *Memo*; 10(4):248-54.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Juli 2022. [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
8. Chao MP (2013): Treatment challenges in the management of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma - novel and emerging therapies. *Cancer Manag Res*; 5:251-69.
9. Howlader N, Mariotto AB, Besson C, Suneja G, Robien K, Younes N, et al. (2017): Cancer-specific mortality, cure fraction, and noncancer causes of death among diffuse large B-cell lymphoma patients in the immunochemotherapy era. *Cancer*; 123(17):3326-34.
10. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. [Zugriff: 02.11.2022]. URL: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3264>.
11. Johnson PW, Davies AJ (2008): Primary mediastinal B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*:349-58.
12. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. (2012): Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol*; 156(2):225-33.
13. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. (2000): Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*; 403(6769):503-11.
14. Basso K, Dalla-Favera R (2015): Germinal centres and B cell lymphomagenesis. *Nat Rev Immunol*; 15(3):172-84.
15. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, Kim J, Kamburov A, Redd RA, et al. (2018): Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes. *Nat Med*; 24(5):679-90.

16. Rosenwald A, Bens S, Advani R, Barrans S, Copie-Bergman C, Elsensohn M-H, et al. (2019): Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *Journal of Clinical Oncology*; 37(35):3359-68.
17. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA (2013): Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*; 87(2):146-71.
18. Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. (2008): Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*; 26(32):5165-9.
19. Casulo C, Burack WR, Friedberg JW (2015): Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*; 125(1):40-7.
20. Freedman A (2014): Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*; 89(4):429-36.
21. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. (2013): Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol*; 31(26):3272-8.
22. Patriarca A, Gaidano G (2021): Investigational drugs for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs*; 30(1):25-38.
23. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. (2012): Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*; 30(36):4462-9.
24. Onaindia A, Santiago-Quispe N, Iglesias-Martinez E, Romero-Abrio C (2021): Molecular Update and Evolving Classification of Large B-Cell Lymphoma. *Cancers (Basel)*; 13(13):3352.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Stand: 31.10.2022. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-038OL.html>.
26. Friedberg JW, Fisher RI (2008): Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*; 22(5):941-52, ix.
27. Gouveia GR, Siqueira SA, Pereira J (2012): Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter*; 34(6):447-51.
28. Rusconi C, Guerrero ML, Tedeschi A, Zancanella M, Gotti M, Nichelatti M, et al. (2015): Outcome of Transformed Marginal Zone Lymphomas Treated in the Rituximab Era. *Blood*; 126(23):5098.
29. Lossos IS (2005): Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*; 23(26):6351-7.
30. Camicia R, Winkler HC, Hassa PO (2015): Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review. *Mol Cancer*; 14:207.
31. Das J, Ray S, Sen S, Chandy M (2014): Extranodal involvement in lymphoma - A Pictorial Essay and Retrospective Analysis of 281 PET/CT studies. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*; 2(1):42-56.

32. Uckun FM, Jaszcz W, Ambrus JL, Fauci AS, Gajl-Peczalska K, Song CW, et al. (1988): Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. *Blood*; 71(1):13-29.
33. Kimura M, Yamaguchi M, Nakamura S, Imai H, Ueno S, Ogawa S, et al. (2007): Clinicopathologic Significance of Loss of CD19 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *International Journal of Hematology*; 85(1):41-8.
34. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, Rives S, Martínez A, Bosch F, et al. (2003): Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*; 101(1):78-84.
35. Basso K, Saito M, Sumazin P, Margolin AA, Wang K, Lim W-K, et al. (2010): Integrated biochemical and computational approach identifies BCL6 direct target genes controlling multiple pathways in normal germinal center B cells. *Blood*; 115(5):975-84.
36. Pasqualucci L, Dalla-Favera R (2018): Genetics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*; 131(21):2307-19.
37. Parekh S, Polo JM, Shaknovich R, Juszczynski P, Lev P, Ranuncolo SM, et al. (2007): BCL6 programs lymphoma cells for survival and differentiation through distinct biochemical mechanisms. *Blood*; 110(6):2067-74.
38. Li S, Young KH, Medeiros LJ (2018): Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*; 50(1):74-87.
39. Padala SA, Kallam A (2021): Cancer, diffuse large B-cell lymphoma Copyright 2020. StatPearls Publishing LLC.
40. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Boveri E, Morra E, Brusamolino E, et al. (1993): Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol*; 11(12):2306-13.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas Version 3.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>.
42. El-Galaly TC, Villa D, Gormsen LC, Baech J, Lo A, Cheah CY (2018): FDG-PET/CT in the management of lymphomas: current status and future directions. *J Intern Med*; 284(4):358-76.
43. Kroft SH, Sever CE, Bagg A, Billman B, Diefenbach C, Dorfman DM, et al. (2021): Laboratory Workup of Lymphoma in Adults: Guideline From the American Society for Clinical Pathology and the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*; 145(3):269-90.
44. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M (1971): Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*; 31(11):1860-1.
45. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. (1989): Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*; 7(11):1630-6.
46. Chaganti S, Illidge T, Barrington SF, McKay P, Linton K, Cwynarski K, et al. (2016): Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *British Journal of Haematology*; 174(1):43-56.
47. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (INHLPPF) (1993): A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*; 329(14):987-94.

48. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. (2010): Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*; 28(14):2373-80.
49. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. (2008): Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*; 9(2):105-16.
50. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. (2012): Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *The Lancet Oncology*; 13(12):1250-9.
51. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, et al. (2009): Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*; 114(11):2273-9.
52. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. (2010): Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol*; 28(20):3360-5.
53. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. (2012): Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*; 30(28):3452-9.
54. Rieger M, Österborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. (2011): Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol*; 22(3):664-70.
55. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA (2014): Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*; 9(3):273-83.
56. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. (2017): Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*; 130(16):1800-8.
57. McMillan A, Martín A, Haioun C, Chiappella A, Di Rocco A, Rueda A, et al. (2016): Post Relapse Survival Rates in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*; 128(22):4204.
58. Seshadri T, Kuruvilla J, Crump M, Keating A (2008): Salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*; 14(3):259-67.
59. Telio D, Fernandes K, Ma C, Tsang R, Keating A, Crump M, et al. (2012): Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplant in primary refractory diffuse large B-cell lymphoma: outcomes and prognostic factors. *Leuk Lymphoma*; 53(5):836-41.
60. Matasar MJ, Czuczman MS, Rodriguez MA, Fennessy M, Shea TC, Spitzer G, et al. (2013): Ofatumumab in combination with ICE or DHAP chemotherapy in relapsed or refractory intermediate grade B-cell lymphoma. *Blood*; 122(4):499-506.
61. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. (2013): Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*; 381(9880):1817-26.

62. Coiffier B, Sarkozy C (2016): Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2016(1):366-78.
63. Friedberg JW (2011): Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2011:498-505.
64. Harris LJ, Patel K, Martin M (2020): Novel Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*; 21(22)
65. Lunning M CM, Gu T, Le TK, Lu FF (2022): HA Abstract: TREATMENT PATTERNS AND REAL-WORLD OUTCOMES IN PATIENTS (PT) WITH LARGE B-CELL LYMPHOMA (LBCL) WHO RECEIVED SECOND-LINE (2L) THERAPY. [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/358063/matthew.lunning.treatment.patterns.and.real-world.outcomes.in.patients.28pt29.html?f=listing%3D4%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D908188>.
66. OncLive (2022): Pan Pacific Lymphoma Conference - ASCT No Longer Suitable for the Majority of Patients with DLBCL. [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <https://www.onclive.com/view/asct-no-longer-suitable-for-the-majority-of-patients-with-dlbcl>.
67. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna KM, Kuliczowski K, et al. (2017): Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*; 35(5):544-51.
68. Kanas G, Ge W, Quek RG, Keeven K, Nersesyan K, Arnason JE (2022): Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leukemia & Lymphoma*; 63(1):54-63.
69. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. (2017): Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*; 52(2):216-21.
70. Sehn LH, Salles G (2021): Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*; 384(9):842-58.
71. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R, et al. (2013): Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol*; 88(10):890-4.
72. González-Barca E, Boumendil A, Blaise D, Trněný M, Masszi T, Finel H, et al. (2020): Outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who relapse after autologous stem cell transplantation and receive active therapy. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*; 55(2):393-9.
73. Rassy E, Danu A, Ibrahim T, Lazarovici J, Ghez D, Michot JM, et al. (2021): Outcomes of Transplant-Eligible Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma After Second-Line Salvage Chemotherapy: The Gustave Roussy Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*; 21(4):e373-e80.
74. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. (2016): Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*; 51(1):51-7.

75. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. (2010): Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*; 28(27):4184-90.
76. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. (2022): Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*; 386(7):640-54.
77. Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, Worel N, McGuirk JP, Holte H, et al. (2021): Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*; 22(10):1403-15.
78. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. (2022): Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*; 399(10343):2294-308.
79. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. (2019): Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*; 20(1):31-42.
80. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al. (2022): GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood*; 140(4):349-58.
81. Society LaL (2020): Non-Hodgkin Lymphoma. [Zugriff: 05.08.2022]. URL: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/PS58_NHL_Booklet_2020FINAL_rev.pdf.
82. Oerlemans S, Issa DE, van den Broek EC, Nijziel MR, Coebergh JW, Huijgens PC, et al. (2014): Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry. *Ann Hematol*; 93(10):1705-15.
83. Oerlemans S, Mols F, Nijziel MR, Zijlstra WP, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV (2014): The course of anxiety and depression for patients with Hodgkin's lymphoma or diffuse large B cell lymphoma: a longitudinal study of the PROFILES registry. *J Cancer Surviv*; 8(4):555-64.
84. Tilch MK, Galle PR, Schattenberg JM, Kostev K, Labenz C (2022): Burden of depression and anxiety disorders per disease codes in patients with lymphoma in Germany. *Support Care Cancer*; 30(3):2387-95.
85. Kelly JL, Pandya C, Friedberg JW, Mohile SG (2012): Health-Related Quality of Life in Older Patients Following Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Diagnosis. *Blood*; 120(21):4287.
86. Parker PA, Banerjee SC, Matasar MJ, Bylund CL, Schofield E, Li Y, et al. (2020): Cancer worry and empathy moderate the effect of a survivorship-focused intervention on quality of life. *Psychooncology*; 29(6):1012-8.
87. Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, et al. (2008): The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*; 19(3):570-6.

88. Thompson CA, Yost KJ, Maurer MJ, Allmer C, Farooq U, Habermann TM, et al. (2018): Quality of life at diagnosis predicts overall survival in patients with aggressive lymphoma. *Hematol Oncol*; 36(5):749-56.
89. Gilead Sciences Inc (2018): Yescarta®; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
90. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
91. Havard R, Stephens DM (2018): Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapies: Harnessing the Power of the Immune System to Fight Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*; 13(6):534-42.
92. Teoh J, Brown LF (2022): Developing lisocabtagene maraleucel chimeric antigen receptor T-cell manufacturing for improved process, product quality and consistency across CD19(+) hematologic indications. *Cytotherapy*; 24(9):962-73.
93. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. (2016): Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med*; 8(355):116.
94. Robert Koch-Institut (RKI) (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. [Zugriff: 02.11.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
95. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Anfrage. Data on file. 2021.
96. Quintanilla-Martinez L (2017): The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematological oncology*; 35:37-45.
97. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. (2015): Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*; 112(9):1575-84.
98. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2021): Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur). [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.xlsx;jsessionid=AE1196676578AA31220056129F794AA7.live712?blob=publicationFile>.
99. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. (2010): Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*; 116(12):2040-5.
100. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. (2013): Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 14(6):525-33.
101. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, et al. (2005): Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*; 23(22):5027-33.
102. Gisselbrecht C, Van Den Neste E (2018): How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol*; 182(5):633-43.

103. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022): Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
104. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2022): Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenzustand. Monatswerte Januar-März 2023. Stand: Januar 2023. [Zugriff: 01.05.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Maerz_2023.pdf.
105. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2023): Berechnungen zur Herleitung der Zielpopulation von Liso-Cel.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Liso-Cel ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [1].

Wie in Abschnitt 3.1 begründet, ist die zVT für das vorliegende Dossier Axicabtagen-Ciloleucel. In den nachfolgenden Abschnitten werden die jährlichen Arzneimittelkosten, die je Patient:in bei einer Behandlung mit Liso-Cel sowie der zVT Axicabtagen-Ciloleucel anfallen, dargestellt. Um die gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient:in zu ermitteln, werden zudem die für die GKV relevanten, zusätzlich notwendigen sowie sonstigen Leistungen dargelegt und berücksichtigt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Liso-Cel</i>				
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen.	1 (Einmalige Infusion)	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg KG (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion.	1 (Einmalige Infusion)	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind			
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); KG: Körpergewicht; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); PZN: Pharmazentralnummer</p>				

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

In Tabelle 3-9 werden sowohl Liso-Cel als auch die zVT Axicabtagen-Ciloleucel aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Anzahl der Behandlungen pro Patient:in pro Jahr sowie zur Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen basieren auf den jeweils aktuellen Fachinformationen der dargestellten Wirkstoffe [1, 2].

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Liso-Cel ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Dauer der Anwendung sowie zum Dosierungsschema von Liso-Cel, wie in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 dargestellt, richten sich nach der Fachinformation von Breyanzi® [1].

In der Fachinformation ist eine patientenspezifisch hergestellte, einmalige Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten), innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, angegeben. Die beiden Komponenten (CD4+- und CD8+-T-Zellen) werden voneinander getrennt infundiert. Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient:in eine Behandlung bzw. ein Behandlungstag im ersten Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Axicabtagen-Ciloleucel ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Axicabtagen-Ciloleucel, wie in Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10 dargestellt, richten sich nach den Angaben in der Fachinformation zu Yescarta® [2].

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Liso-Cel</i>			
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen.	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>			
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg KG (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion.	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); KG: Körpergewicht; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); PZN: Pharmazentralnummer</p>			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Liso-Cel</i>				
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Um die Liso-Cel-Dosis zu erreichen, kann jeweils mehr als eine Durchstechflasche (4,6 ml) der CD8+- und/oder der CD4+-Zellkomponente notwendig sein. Jede Durchstechflasche enthält Liso-Cel in einer chargenspezifischen Konzentration lebensfähiger CAR-positiver T-Zellen.	

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta [®] , Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg KG (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion.	
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; DF: Durchstechflasche; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); KG: Körpergewicht; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); PZN: Pharmazentralnummer				

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

Die Einschätzung des Jahresverbrauchs pro Patient:in in Tabelle 3-11 erfolgt anhand der Dosierungsangaben der jeweiligen Fachinformationen [1, 2].

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung von Liso-Cel entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von Breyanzi® [1]. Auf dieser Basis sowie den daraus abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr wird der Jahresverbrauch pro Patient:in ermittelt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Axicabtagen-Ciloleucel entsprechen der aktuell gültigen Fachinformation von Yescarta® [2]. Auf dieser Basis sowie den daraus abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in pro Jahr wird der Jahresverbrauch pro Patient:in ermittelt.

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer

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

nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Liso-Cel</i>		
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	345.000,00 € ^a für eine patientenspezifische Infusion (Breyanzi® 1,1 – 70 × 10 ⁶ / 1,1 – 70 × 10 ⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion, 1 St)	345.000,00 € ^b für eine patientenspezifische Infusion
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>		
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion	282.000,00 € ^a für eine patientenspezifische Infusion (Yescarta® 0,4 – 2 × 10 ⁸ Zellen Infusionsdispersion, 1 St)	282.000,00 € ^b für eine patientenspezifische Infusion
Stand Lauer-Taxe: 01.05.2023		
a: Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel sind ausschließlich als Klinikpackungen verfügbar. Es wird der Krankenhauseinkaufspreis dargestellt. Für Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel fällt keine Umsatzsteuer an und es fällt kein Großhandelszuschlag an, da die Produkte nicht über den Großhandel vertrieben werden.		
b: Für Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel fällt kein gesetzlicher Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und kein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 12 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers an.		
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; St: Stück		

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

In Tabelle 3-12 sind die Arzneimittelkosten für Liso-Cel und die zVT gemäß Lauer-Taxe mit Stand 01.05.2023 dargestellt. Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten der CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt auf Basis von Klinikpackungen, da die Infusionsdispersionen für die beiden CAR-T-Zelltherapien ausschließlich als Klinikpackungen verfügbar sind. Entsprechend ist in Tabelle 3-12 für Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel der Krankenhauseinkaufspreis dargestellt. Diese Wirkstoffe unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) an.

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Arzneimittel wurde die für die GKV wirtschaftlichste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt. Es wurden nur die im Verkehr befindlichen Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen.

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

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Liso-Cel wird Breyanzi® – eine Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähige T-Zellen – herangezogen. Um die Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen bzw. den oben genannten Bereich zu erreichen, kann mehr als eine Durchstechflasche der CD4+- und/oder CD8+-Zellkomponenten von Breyanzi® benötigt werden. Liso-Cel wird nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 12 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Liso-Cel nicht an. Weiterhin fällt für Liso-Cel keine Umsatzsteuer an. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher gemäß den Angaben der Lauer-Taxe der Krankenhauseinkaufspreis in Höhe von 345.000,00 € herangezogen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

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

Gemäß Lauer-Taxe wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 12 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Axicabtagen-Ciloleucel nicht an. Weiterhin fällt für Axicabtagen-Ciloleucel gemäß Lauer-Taxe keine Umsatzsteuer an. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher gemäß den Angaben der Lauer-Taxe der Krankenhauseinkaufspreis in Höhe von 282.000,00 € herangezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Liso-Cel</i>				
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi [®] , Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF i.v.	3 × vor Infusion mit Liso-Cel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	3 × vor Infusion mit Liso-Cel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : Paracetamol 500 – 650 mg oral ^b	Einmalig vor Infusion mit Liso-Cel ^a	1 ^a
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : H1-Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) 25 – 50 mg oral oder i.v.	Einmalig vor Infusion mit Liso-Cel ^a	1 ^a
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (G BA-Beschluss zu Atezolizumab) pro Infusion	1 × vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid (3 × vor Infusion mit Liso-Cel)	3
		1 × vor jeder Infusion mit Fludarabin (3 × vor Infusion mit Liso-Cel)	3	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>				
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid	3 × vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
(Yescarta [®] , Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion	(DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	500 mg/m ² KOF i.v.		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	3 × vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : Paracetamol 500 – 1.000 mg oral	Einmalig vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel ^a	1 ^a
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Prämedikation ^a : Diphenhydramin 12,5 – 25 mg oral oder i.v.	Einmalig vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel ^a	1 ^a
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (G BA-Beschluss zu Atezolizumab) pro Infusion	1 × vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid (3 × vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel)	3
		1 × vor jeder Infusion mit Fludarabin (3 × vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel)	3	
<p>Anmerkung zu KOF und KG: Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2013 – 2017 für Erwachsene ein mittleres Körpergewicht (KG) von 77 kg zugrunde. Hieraus lässt sich anhand der Dubois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,9 m² berechnen. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden diese durchschnittlichen Körpermaße angenommen [3, 4].</p> <p>a: Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel sind ausschließlich als Klinikpackungen verfügbar. Folglich wird für Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel im Weiteren eine stationäre Anwendung angenommen. Die Kosten für die vor der Administration von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin) sind im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von den CAR-T-Zelltherapien abgegolten und werden deshalb nicht bei der weiteren Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient:in für Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel dargestellt.</p> <p>b: Da in der Fachinformation von Breyanzi[®] keine exakte Dosierung für Paracetamol angegeben ist, wird eine Dosierung von 500 mg – 650 mg oral angenommen. Diese Dosierungsangaben entsprechen dem Dosierungsschema in der pivotalen Studie für Liso-Cel TRANSFORM, wie in Modul 4B dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell</p>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
lymphoma); i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); PZN: Pharmazentralnummer				

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

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

Es werden nur Kosten berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse/Infusionsbesteck, Verabreichung der Infusion), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs/des Krankheitsverlaufs, Verabreichung der Infusion/Injektion und Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen und ihren Kombinationspartnern, wie insbesondere die hämatologische, onkologische Zusatzpauschale sowie Leistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendung im Verlauf der Behandlung hinausgehen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche werden für die weiteren Berechnungen des Verbrauchs pro Gabe 77 kg oder 1,9 m² zu Grunde gelegt [3, 4]. Bei den CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel ist jeweils eine Leukapherese sowie eine Chemotherapie zur Lymphodepletion (LDC) notwendig [1, 2]. Weiterhin wird vor den jeweiligen Infusionen von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel eine Prämedikation empfohlen [2].

In den jüngsten Beschlüssen des G-BA zu den Nutzenbewertungsverfahren der CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Idecabtagen vicleucel und Brexucabtagen-Autoleucel, bei denen ebenso eine Leukapherese und eine LDC notwendig ist, als auch eine Prämedikation vor der Infusion der CAR-T-Zellen empfohlen wird, wurden ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die LDC sowie die gemäß Hilfstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen veranschlagt [5-9]. Diesem Vorgehen wird zur Berechnung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen sowie zur weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient:in für die CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel gefolgt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

Gemäß der Fachinformation von Breyanzi® sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Liso-Cel eine Leukapherese sowie eine LDC bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin notwendig. Zudem wird eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen [1].

Leukapherese

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

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Vor der Gabe von Liso-Cel sollte gemäß Fachinformation eine LDC durchgeführt werden. Das empfohlene Therapieschema umfasst die intravenöse Gabe von Cyclophosphamid 300 mg/m² Körperoberfläche (KOF) sowie von Fludarabin 30 mg/m² KOF jeweils über 3 Tage vor der Infusion mit Liso-Cel [1]. Neben den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin sind bei jeder Applikation von Cyclophosphamid sowie Fludarabin sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Preisbildung für parentale Lösungen, Teil 2) bzw. dem aktuellen G-BA-Beschluss zu Atezolizumab entnommen werden können [10, 11], zu berücksichtigen.

Prämedikation

Gemäß Fachinformation von Breyanzi® ist vor der Infusion mit Liso-Cel eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin (25 mg – 50 mg i.v. oder p.o.) oder einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen [1]. Da in der Fachinformation keine exakte Dosierung für Paracetamol angegeben ist, wird im Folgenden eine Dosierung von 500 mg – 650 mg p.o. angenommen. Diese Dosierungsangaben basieren auf dem Dosierungsschemata in der pivotalen Studie TRANSFORM wie in Modul 4B dargestellt. Die prophylaktische Gabe von systemischen Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da sie die Aktivität von Breyanzi® beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation [1]).

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

DRG-Fallpauschalen

Der DRG-Fallpauschalenkatalog bildet die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie bzw. die Behandlung mit Liso-Cel bisher nicht mit einer spezifischen DRG ab. Somit ist nicht explizit definiert, über welche DRG diese Leistungen im vorliegenden AWG abgerechnet werden. Die anfallenden DRG-Kosten pro Patient:in können daher variieren. Zudem decken etwaige DRG-Kosten ggf. nicht nur die Therapie mit Liso-Cel, sondern auch aller weiteren Prozeduren ab, die für die jeweilige DRG kodiert werden [12]. Insgesamt sind daher die stationär anfallenden Kosten für die Therapie mit Liso-Cel nicht bewertbar. Sie werden deshalb nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient:in für Liso-Cel dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Gemäß der Fachinformation von Yescarta® sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel eine Leukapherese und eine LDC bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin notwendig. Zudem sollte eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin gegeben werden [2].

Leukapherese

Vor der Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt eine Leukapherese der Patient:innen. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren der CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel hat der G-BA beschlossen, dass die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 AMG ist und daher diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel zu berücksichtigen sind [5, 6]. Aus diesem Grund werden die Kosten der Leukapherese bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient:in für Axicabtagen-Ciloleucel nicht dargestellt.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Vor der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel sollte gemäß Fachinformation von Yescarta® eine LDC durchgeführt werden. Das empfohlene Therapieschema umfasst die intravenöse Gabe von Cyclophosphamid 500 mg/m² KOF sowie von Fludarabin 30 mg/m² KOF jeweils über 3 Tage vor der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel. In der Fachinformation von Yescarta® ist die Gabe von Cyclophosphamid und Fludarabin jeweils am 5., am 4. sowie am 3. Tag vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel vorgesehen [2]. Neben den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin sind bei jeder Applikation von Cyclophosphamid sowie Fludarabin sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen, Teil 2) bzw. dem aktuellen G-BA-Beschluss zu Atezolizumab entnommen werden können [10, 11], zu berücksichtigen.

Prämedikation

Gemäß Fachinformation sollte vor der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel eine Prämedikation mit Paracetamol (500 mg – 1.000 mg oral) und Diphenhydramin (12,5 mg – 25 mg oral oder i.v.) erfolgen [2]. Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen, da diese die Aktivität von Yescarta® beeinflussen kann. Die Kosten für die vor der Administration von Axicabtagen-Ciloleucel empfohlenen Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin) sind im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel abgegolten.

DRG-Fallpauschalen

Der DRG-Fallpauschalenkatalog bildet die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie bzw. die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel bisher nicht mit einer spezifischen DRG ab. Somit ist nicht explizit definiert, über welche DRG diese Leistungen im vorliegenden AWG abgerechnet werden. Die anfallenden DRG-Kosten pro Patient:in können daher variieren. Zudem decken etwaige DRG-Kosten ggf. nicht nur die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel, sondern auch aller weiteren Prozeduren ab, die für die jeweilige DRG kodiert werden [12]. Insgesamt sind daher die stationär anfallenden Kosten für die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel nicht bewertbar. Sie werden deshalb nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient:in für Axicabtagen-Ciloleucel dargestellt.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zusätzlich notwendige GKV-Leistung	
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid i.v. 300 mg/m ² KOF (Endoxan, Baxter Deutschland GmbH Medication Delivery), PZN 0334480, AVP: 62,76 € (200 mg Cyclophosphamid, 10 St, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) GKV-Kosten pro Packung: 55,87 € [2,00 € ^a ; 4,89 € ^b]	300 mg/m ² KOF: 16,76 €
500 mg/m ² KOF (Endoxan, Baxter Deutschland GmbH Medication Delivery), PZN 06317560, AVP: 84,41 € (500 mg Cyclophosphamid, 6 St, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) GKV-Kosten pro Packung: 73,16 € [2,00 € ^a ; 3,47 € ^b ; 5,78 € ^c]	500 mg/m ² KOF: 24,39 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin i.v. 30 mg/m ² KOF (Fludarabin Accord, Accord Healthcare GmbH), PZN 11123929 AVP: 118,50 € (50 mg Fludarabinphosphat), 1 St, Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung) GKV-Kosten pro Packung: 111,41 € [2,00 € ^a ; 5,09 € ^b]	30 mg/m ² KOF: 222,82 €
Sonstige GKV-Leistung	
Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung pro Infusion	100,00 €
Stand Lauer-Taxe: 01.05.2023 a) Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € pro Packung für verschreibungspflichtige Präparate) b) Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 12 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel), ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel) c) Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Abkürzungen: AVP: Apothekenabgabepreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PZN: Pharmazentralnummer; SGB V: Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; St: Stück.	

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

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

Zur Kostenermittlung werden die aktuellen Produkt- und Preisdaten der Lauer-Taxe mit Stand 01.05.2023 herangezogen [13]. In Tabelle 3-14 sind die Arzneimittelkosten auf Basis des AVP und abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Importarzneimittel, Musterpackungen, Klinikpackungen und Packungen, die außer Vertrieb gemeldet sind, werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

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

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)

- Temporärer Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1b SGB V (12 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel, 5 % für Arzneimittel mit Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V und bisher abgelöstem Herstellerrabatt)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

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

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

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

Die sonstigen GKV-Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung wurden aus dem aktuellen G-BA-Beschluss zu Atezolizumab entnommen. Dieser sieht für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung pro applikationsfertiger Einheit einen Zuschlag von 100,00 € als abrechnungsfähig an [11].

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

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

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid

Cyclophosphamid zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 570 mg i.v. (300 mg/m² KOF; Annahme einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m²) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung Endoxan mit 3 Durchstechflaschen à 200 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 30 mg. Insgesamt sind in einer Packung Endoxan 10 Durchstechflaschen enthalten. Bei GKV-Kosten von 55,87 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 200 mg GKV-Kosten in Höhe von 5,59 €. Pro Anwendung sind 570 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 3 Durchstechflaschen à 200 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 16,76 €.

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

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

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin

Fludarabin zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 57 mg i.v. (30 mg/m² KOF; Annahme einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m²) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung Fludarabin Accord mit 2 Durchstechflaschen à 50 mg Fludarabinphosphat Infusionslösungskonzentrat zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 43 mg. Insgesamt ist in einer Packung Fludarabin Accord eine Durchstechflasche enthalten. Bei GKV-Kosten von 111,41 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 50 mg GKV-Kosten in Höhe von 111,41 €. Pro Anwendung sind 57 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 2 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 222,82 €.

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

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

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid

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

werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 50 mg. Insgesamt sind in einer Packung Endoxan 6 Durchstechflaschen enthalten. Bei GKV-Kosten von 73,16 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 500 mg GKV-Kosten in Höhe von 12,19 €. Pro Anwendung sind 950 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 2 Durchstechflaschen à 500 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 24,39 €.

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

- 950 mg Verbrauch pro Gabe / 500 mg pro Durchstechflasche = 2 Durchstechflaschen à 500 mg pro Gabe
- (3 Behandlungstage × 2 Durchstechflaschen à 500 mg) / 6 Durchstechflaschen à 500 mg pro Packung $\hat{=}$ 1 Packung

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin

Fludarabin zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 57 mg i.v. (30 mg/m² KOF; Annahme einer durchschnittlichen KOF von 1,9 m²) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung Fludarabin Accord mit 2 Durchstechflaschen à 50 mg Fludarabinphosphat Infusionslösungskonzentrat zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 43 mg. Insgesamt ist in einer Packung Fludarabin Accord eine Durchstechflasche enthalten. Bei GKV-Kosten von 111,41 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 50 mg GKV-Kosten in Höhe von 111,41 €. Pro Anwendung sind 57 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 2 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 222,82 €.

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

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

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

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Liso-Cel</i>			
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi [®] , Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF i.v.	55,87 €
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	668,46 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung Cyclophosphamid:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (G BA-Beschluss zu Atezolizumab) pro Infusion	300,00 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung Fludarabin:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (G BA-Beschluss zu Atezolizumab) pro Infusion	300,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>			
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta [®] , Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid. 500 mg/m ² KOF i.v.	73,16 €

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
	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	668,46 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung Cyclophosphamid:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (G BA-Beschluss zu Atezolizumab) pro Infusion	300,00 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung Fludarabin:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung (G BA-Beschluss zu Atezolizumab) pro Infusion	300,00 €
<p>Stand Lauer-Taxe: 01.05.2023</p> <p>Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); PZN: Pharmazentralnummer</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Liso-Cel</i>					
Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 17312815, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	345.000,00 €	724,33 €	600,00 €	346.324,33 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>					
Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®, Gilead Sciences GmbH), PZN 16230191, Infusionsdispersion	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und	282.000,00 €	741,62 €	600,00 €	283.341,62 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind				
Stand Lauer-Taxe 01.05.2023 Abkürzungen: DLBCL: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma), PZN: Pharmazentralnummer					

Tabelle 3-16 zeigt die Jahrestherapiekosten pro Patient:in für Liso-Cel sowie für die zVT. Dabei werden sowohl die jährlich anfallenden Arzneimittelkosten als auch die Kosten für zusätzlich notwendige sowie sonstige GKV-Leistungen dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Liso-Cel (Breyanzi®)

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

Liso-Cel wird nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 12 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Liso-Cel nicht an. Weiterhin fällt für Liso-Cel keine Umsatzsteuer an. Basierend auf den in Abschnitt 3.3.2 ermittelten Angaben zum Jahresverbrauch belaufen sich die Arzneimittelkosten für Liso-Cel auf einmalig 345.000,00 €. Zudem müssen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Kosten in Höhe von 724,33 € pro Patient:in berücksichtigt werden. Für sonstige GKV-Leistungen fallen pro Patient:in Kosten in Höhe von

600,00 € an. Daraus ergeben sich für die Behandlung mit Liso-Cel einmalig GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt 346.324,33 € pro Patient:in im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine weiteren Kosten an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

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

Gemäß Lauer-Taxe wird Axicabtagen-Ciloleucel nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 12 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Axicabtagen-Ciloleucel nicht an. Weiterhin fällt für Axicabtagen-Ciloleucel gemäß Lauer-Taxe keine Umsatzsteuer an. Basierend auf den in Abschnitt 3.3.2 ermittelten Angaben zum Jahresverbrauch belaufen sich die Arzneimittelkosten für Axicabtagen-Ciloleucel auf einmalig 282.000,00 €. Zudem müssen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Kosten in Höhe von 741,62 € pro Patient:in berücksichtigt werden. Für sonstige GKV-Leistungen fallen pro Patient:in Kosten in Höhe von 600,00 € an. Daraus ergeben sich für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel einmalig GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt 283.341,62 € pro Patient:in im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine weiteren Kosten an.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Liso-Cel ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Die ermittelte GKV-Zielpopulation von Liso-Cel in diesem AWG umfasst 1.670 – 2.353 Patient:innen (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4).

Der Versorgungsanteil von Liso-Cel für diese Patient:innen wird anhand der folgenden Kriterien abgeschätzt:

- Aktuelle Versorgungssituation
- Kontraindikationen
- Therapieabbrüche
- Patientenpräferenzen

Mit Liso-Cel steht eine CAR-T-Zelltherapie mit kurativem Potenzial für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, zur Verfügung. Im Vergleich zu dem anderen bereits seit 2022 im AWG zugelassenem CAR-T-Zellprodukt (Axicabtagen-Ciloleucel) besteht Liso-Cel aus CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in einer definierten Zusammensetzung (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1) von CD8+- und CD4+-Zellkomponenten. Damit wird die Produktvariabilität reduziert. Liso-Cel ist zudem die erste CAR-T-Zelltherapie, die im vorliegenden AWG spezifisch für die Behandlung von Patient:innen mit FL3B und PMBCL zugelassen ist. Zusammenfassend führt die Anwendung von Liso-Cel bei der Mehrheit der Patient:innen zu einem schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechen, was sich vor allem in einer Verbesserung des EFS, PFS und im Ansprechen im Vergleich zu konventionellen Therapien (wie der Salvage-Chemotherapie, gefolgt von HDCT und autoSZT) äußert. Die in Modul 4B dargestellten Daten weisen darauf hin, dass Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel eine vergleichbare Wirksamkeit bei verbesserter Verträglichkeit, insbesondere bei den für CAR-T-Zelltherapien spezifischen UE, wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom und der Neurologischen Toxizität, aufweist.

Aktuelle Versorgungssituation

Der Einsatz von Liso-Cel wird bereits in der Versorgung der im AWG behandelten Patient:innen in den deutschen bzw. amerikanischen Leitlinien empfohlen [14-16]. Liso-Cel stellt eine relevante Therapieoption mit einem sehr gutem Wirksamkeitsprofil und einer im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel verbesserten Verträglichkeit für erwachsene Patient:innen mit einem DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, dar. Liso-Cel kann dabei die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Indikation erfüllen und kommt auch für Patientenpopulationen mit weniger verbreiteten NHL-Entitäten wie dem PMBCL und FL3B infrage. Vor dem Hintergrund der bisher schlechten Prognose der Patient:innen im vorliegenden AWG bietet Liso-Cel damit einen bisher nicht erreichten Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs (siehe Abschnitt 3.2).

Es liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Primärdaten zu den Versorgungsanteilen von Liso-Cel in der GKV-Zielpopulation vor. Grundsätzlich kommen alle Patient:innen im AWG von Liso-

Cel auch für eine Behandlung mit Liso-Cel in Betracht, solange keine Kontraindikationen vorliegen.

Kontraindikationen

Gemäß der Fachinformation von Liso-Cel ist als Kontraindikation eine mögliche Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder der sonstigen Inhaltsstoffe (Cryosor CS10, Natriumchlorid, Natriumgluconat, Natriumacetat-Trihydrat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Humanalbumin, N-Acetyl-DL-Tryptophan, Octansäure) zu berücksichtigen [1]. Ebenfalls sind Kontraindikationen der LDC mit Fludarabin oder Cyclophosphamid zu beachten. Es liegen aber keine Daten zu den Anteilen an Patient:innen vor, für die eine Kontraindikation zu berücksichtigen wäre, weshalb die ermittelte GKV-Zielpopulation nicht durch Kontraindikationen eingeschränkt wird.

Therapieabbrüche

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

Patientenpräferenzen

Liso-Cel ist gemäß Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt [1]. Da Liso-Cel eine einmalige Behandlung ist, kann dies den Alltag für betroffene Patient:innen im Vergleich zu Behandlungen mit anderen, z. B. zyklisch verabreichten Wirkstoffen (wie z. B. der Chemotherapie), erleichtern. Die Präferenzen der Patient:innen oder der Ärzt:innen können die Therapieoption und damit die GKV-Versorgungsanteile beeinflussen. Da derzeit keine Daten zu Patient:innen- und ärztlichen Präferenzen vorliegen, ist ein Einbezug dieser in die Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

Fazit

Liso-Cel kann bei der Versorgung von erwachsenen Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B einen relevanten Versorgungsanteil einnehmen. Es handelt sich um eine einmal anzuwendende Behandlungsoption mit kurativem Potenzial mit schnellem, tiefen und dauerhaften Ansprechen bei guter Verträglichkeit.

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

Aufgrund der neuen Zulassung im AWG ist keine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben und Berechnungen basieren auf den jeweiligen aktuell gültigen Fachinformationen von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel. Alle verwendeten Preis- und Produktinformationen basieren auf den in der Lauer-Taxe verfügbaren Informationen mit Stand 01.05.2023. Als weitere Grundlagen für Preisinformationen wurde die Hilfstaxe (Anlage 3 Preisbildung für parentale Lösungen, Teil 2) bzw. der aktuelle G-BA-Beschluss zu Atezolizumab herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kite Pharma EU E.V. (2018): Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). ; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Mikrozensus Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 16.01.2023]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

4. Shuter B, Aslani A (2000): Body surface area: Du Bois and Du Bois revisited. Eur J Appl Physiol; 82(3):250-4.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel: Vom 2. Mai 2019. [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom): Vom 17. September 2020. [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten): Vom 5. August 2021. [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien): Vom 16. Juni 2022. [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B- Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien). [Zugriff: 30.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_BAnz.pdf.
10. GKV-Spitzenverband (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). [Zugriff: 16.01.2023]. URL: https://www.lav-nds.de/fileadmin/user_upload/LAV_NEU/intern/Arzneimittel_Hilfsmittel_Co/Hilfstaxe/14_10_07_Hilfstaxe_Vertrag_140901_End_Gesamtdokument.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Atezolizumab (neues

- Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie). [Zugriff: 22.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9153/2023-01-05_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): IQWiG-Berichte – Nr. 716: Axicabtagen-Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Dossierbewertung 29.01.2019 1.0 Auftrag: G18-19 Version: Stand: I. . [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2749/2018-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf.
 13. GKV-Spitzenverband (2022): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 01. März 2022. [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
 14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Stand: 31.10.2022. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-038OL.html>.
 15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Juli 2022. [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
 16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - B-Cell Lymphomas Version 3.2023. [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Informationen sind in angepasster Form der Fachinformation von Liso-Cel (Breyanzi®) entnommen [1].

Anforderungen an die Qualifikation der ärztliches Fachpersonal und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und in der Anwendung von Liso-Cel und im Management von Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt werden, geschult ist.

Anforderungen an die Infrastruktur

Liso-Cel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms müssen vor der Infusion von Liso-Cel mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortages catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndrom zur Verfügung stehen.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Liso-Cel ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einer oder mehreren Durchstechflaschen. Die Zieldosis beträgt 100×10^6 CAR-positiv lebensfähige T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiv lebensfähigen T-Zellen. Weitere Informationen zur Dosis sind der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (release for infusion certificate, RfIC) zu entnehmen.

Die Verfügbarkeit von Liso-Cel muss vor Beginn der LDC bestätigt werden.

Die Patient:innen sollten vor der Verabreichung der LDC und vor der Verabreichung von Liso-Cel nochmals klinisch untersucht werden, um sicherzustellen, dass keine Gründe für eine Verzögerung der Therapie vorliegen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Vorbehandlung (LDC)

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

Liso-Cel ist 2 – 7 Tage nach Abschluss der LDC zu verabreichen. Bei einer Verzögerung von mehr als 2 Wochen zwischen dem Abschluss der LDC und der Infusion von Liso-Cel sollten die Patient:innen vor der Infusion erneut mit einer LDC behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Prämedikation

Es wird 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Liso-Cel eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin (25 – 50 mg i.v. oder p.o.) oder mit einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren.

Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da die Anwendung die Aktivität von Liso-Cel beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patient:innen sollten in der ersten Woche nach der Infusion 2 bis 3-mal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte/Ärztinnen sollten bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und/oder von neurologischen Ereignissen eine stationäre Behandlung in Erwägung ziehen.
- Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes/der Ärztin; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patient:innen sollten angewiesen werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

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

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

Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Ältere Patient:innen

Bei Patient:innen im Alter von über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Liso-Cel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Liso-Cel darf nur intravenös angewendet werden.

Zubereitung von Liso-Cel

Vor dem Auftauen der Durchstechflaschen ist zu bestätigen, dass die Identität der Patient:innen mit den eindeutigen Patientenidentifikatoren auf dem Versandbehälter, Umkarton und auf dem RfIC übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen anhand der patientenspezifischen Informationen auf dem RfIC zu bestätigen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Das Unternehmen muss unverzüglich kontaktiert werden, falls es Abweichungen zwischen den Etiketten und den Patientenidentifikatoren gibt.

Anwendung

- Verwenden Sie keinen leukozytendepletierenden Filter.
- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab oder – in dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist – geeignete alternative Behandlungen und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Genesungsphase bereitstehen.
- Bestätigen Sie, dass die Identität der Patient:innen mit den Patientenidentifikatoren auf dem Spritzenetikett, das auf dem jeweiligen RfIC zu finden ist, übereinstimmt.

- Sobald die Komponenten von Liso-Cel in die Spritzen aufgezogen worden sind, hat die Verabreichung so schnell wie möglich zu erfolgen. Die Gesamtzeit von der Entnahme aus der Gefrierlagerung bis zur Verabreichung an die Patient:innen darf 2 Stunden nicht überschreiten.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Liso-Cel, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten/der behandelten Patientin für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Liso-Cel ist ausschließlich für die autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patient:innen verabreicht werden. Liso-Cel darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und dem RfIC nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Liso-Cel-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn einer der folgenden Befunde bei Patient:innen vorliegt:

- Nicht abgeklungene, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie), einschließlich jener, die nach vorangegangener Chemotherapie aufgetreten sind
- Aktive, unkontrollierte Infektionen oder entzündliche Erkrankungen
- Aktive Graft-versus-Host-Reaktion (graft-versus-host disease, GvHD)

Für den Fall einer Verzögerung der Liso-Cel-Infusion siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation.

Spende von Blut, Organen, Gewebe und Zellen

Patienten, die mit Liso-Cel behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden.

Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Liso-Cel bei Patient:innen mit primärem ZNS-Lymphom vor. Es liegt begrenzte klinische Erfahrung zur Anwendung von Liso-Cel bei sekundärem ZNS-Lymphom vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Vorangegangene Behandlung mit einer Anti-CD19-Therapie

Es liegt begrenzte klinische Erfahrung mit Liso-Cel bei Patient:innen vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Nach der Infusion von Liso-Cel kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, auftreten. Bei Patient:innen, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines großzelligen B-Zell-Lymphoms (LBCL) erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 4 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage, wobei die Obergrenze durch das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndrom ohne Fieber bei einem Patienten erreicht wurde). Bei Patient:innen, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien für das LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 4 Tage (Spanne: 1 bis 14 Tage). Weniger als die Hälfte aller mit Liso-Cel behandelten Patient:innen entwickelten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom beliebigen Grades (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

In klinischen Studien war eine hohe Tumorlast vor der Liso-Cel-Infusion mit einer höheren Zytokin-Freisetzungssyndrom-Inzidenz assoziiert. Zur Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms nach der Infusion von Liso-Cel wurden Tocilizumab und/oder ein Kortikosteroid angewendet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überwachung und Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden. Die Patient:innen sollten hinsichtlich anderer Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden.

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

Arzt/eine Ärztin aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms auftreten sollten und sollten umgehend behandelt werden.

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

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

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patient:innen mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechendem Zytokin-Freisetzungssyndrom in Erwägung zu ziehen. Die Behandlung von HLH/MAS sollte gemäß den Leitlinien der jeweiligen Behandlungseinrichtung erfolgen.

Bei Verdacht auf eine Neurologische Toxizität zeitgleich mit dem Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndrom erfolgt die Gabe von:

- Kortikosteroiden entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des Zytokin-Freisetzungssyndrom und der Neurologischen Toxizität in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18;
- Tocilizumab entsprechend dem Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndrom in Tabelle 3-17;
- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der Neurologischen Toxizität in Tabelle 3-18.

Tabelle 3-17: Einstufung und Behandlungsleitfaden beim Zytokin-Freisetzungssyndrom

Zytokin-Freisetzungssyndrom-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide ^b
Schweregrad 1 Fieber.	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg) in Betracht ziehen.	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 24 Stunden in Betracht ziehen.

Zytokin-Freisetzungssyndrom-Schweregrad^a	Tocilizumab	Kortikosteroide^b
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf unter 40 % FiO ₂ (inspiratorische Sauerstofffraktion) oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2.	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 – 24 Stunden in Betracht ziehen. Wenn die Symptome nach weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 – 24 Stunden verabreichen.
	Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, Anwendung von Tocilizumab wiederholen und Dosis und Häufigkeit von Dexamethason eskalieren (10 – 20 mg i.v. alle 6 – 12 Stunden). Tritt keine Besserung ein oder zeigt sich weiterhin eine rasche Progression, Dexamethason maximieren, bei Bedarf zu hochdosiertem Methylprednisolon 2 mg/kg wechseln. Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen. 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt nicht überschreiten.	
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO ₂ , oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4.	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des Zytokin-Freisetzungssyndrom, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Maschinelle Beatmung oder kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg).	Wie Schweregrad 2.	Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden verabreichen.
	Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder zeigt sich eine rasche Progression des Zytokin-Freisetzungssyndrom, ist die Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden zu steigern wie bei Schweregrad 2.	
<p>a: Quelle: [2]</p> <p>b: Wenn eine Kortikosteroid-Behandlung begonnen wird, ist diese mit mindestens 3 Dosen fortzusetzen oder so lange, bis sich die Symptome vollständig zurückgebildet haben. Ein Ausschleichen der Kortikosteroid-Behandlung ist zu erwägen.</p> <p>Abkürzungen: CVVHD: Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse; FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fraction of inspired oxygen); i.v.: Intravenös</p>		

Neurologische Nebenwirkungen

Nach der Behandlung mit Liso-Cel traten Neurologische Toxizitäten auf, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, einschließlich gleichzeitig mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom, nach dem Abklingen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms oder ohne Zytokin-Freisetzungssyndrom. Bei Patient:innen, die eine vorangegangene Therapielinie zur Behandlung eines LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 8 Tage (Spanne: 1 bis 63 Tage) und bei Patient:innen, die zwei oder mehr vorangegangene Therapielinien zur Behandlung eines LBCL erhielten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses 9 Tage (Spanne: 1 bis 66 Tage). Die häufigsten neurologischen Symptome waren Enzephalopathie, Tremor, Aphasie, Delirium, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überwachung und Behandlung von Neurologischer Toxizität

Die Patient:innen sollten während der ersten Woche nach der Infusion 2- bis 3-mal im qualifizierten Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome einer Neurologischen Toxizität überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des ärztlichen Fachpersonals; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden. Die Patient:innen sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich ärztliches Fachpersonal aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome einer Neurologischen Toxizität auftreten sollten, und sollten umgehend behandelt werden.

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

Wird bei einer Neurologischen Toxizität gleichzeitig ein Zytokin-Freisetzungssyndrom vermutet, geben Sie:

- Kortikosteroiden entsprechend der aggressiveren Intervention auf Basis der Schweregrade des Zytokin-Freisetzungssyndroms und der Neurologischen Toxizität in Tabelle 3-17, Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18;
- Tocilizumab entsprechend dem Zytokin-Freisetzungssyndrom-Schweregrad in Tabelle 3-17;
- Antikonvulsiva entsprechend dem Schweregrad der Neurologischen Toxizität in Tabelle 3-18.

Tabelle 3-18: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei Neurologischer Toxizität

Schweregrad der Neurologischen Toxizität ^a	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 1	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Bei Einsetzen nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion beobachten.</p> <p>Wenn weniger als 72 Stunden nach der Infusion, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 – 24 Stunden für 2 – 3 Tage.</p>
Schweregrad 2	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten.</p> <p>Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden für 2 – 3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen. Bei einer Kortikosteroidexposition von insgesamt mehr als 3 Tagen ein Ausschleichen in Betracht ziehen.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die Neurologischen Toxizität verschlimmert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen.</p> <p>Wenn nach weiteren 24 Stunden noch keine Besserung eintritt, die Symptome rasch fortschreiten oder lebensbedrohliche Komplikationen auftreten, Verabreichung von Methylprednisolon (2 mg/kg Aufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Gaben pro Tag; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen).</p>
Schweregrad 3	<p>Behandlung mit nicht-sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Behandlung mit Dexamethason 10 – 20 mg i.v. alle 8 – 12 Stunden. Kortikosteroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich die Neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosis und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 – 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m² geben.</p>
Schweregrad 4	<p>Behandlung mit nicht sedierenden Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen einleiten. Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden.</p> <p>Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt oder wenn sich Neurologische Toxizität verschlimmert, auf Methylprednisolon eskalieren (Dosierung und Häufigkeit wie bei Schweregrad 2).</p> <p>Bei Verdacht auf ein zerebrales Ödem, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 – 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen wie klinisch indiziert) und Cyclophosphamid 1,5 g/m² geben.</p>
<p>a: Kriterien der NCI CTCAE V.4.03 zur Einstufung von Neurologischen Toxizität Abkürzungen: i.v.: Intravenös</p>	

Infektionen und febrile Neutropenie

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

Nach der Behandlung mit Liso-Cel wurde febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), die mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie ist auf eine Infektion zu untersuchen und je nach medizinischer Indikation mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen supportiven Maßnahmen zu behandeln. Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt werden, können ein höheres Risiko für schwere/tödliche COVID-19-Infektionen haben. Die Patienten müssen auf die Bedeutung von Präventivmaßnahmen hingewiesen werden.

Virusreaktivierung

Bei immunsupprimierten Patient:innen kann es zur Virusreaktivierung (z. B. HBV, humanes Herpesvirus 6 [HHV-6]) kommen. Manifestationen einer Virusreaktivierung können die Diagnose und eine angemessene Behandlung von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen erschweren und verzögern. Es sollten geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um diese Manifestationen von CAR-T-Zell-bedingten unerwünschten Ereignissen unterscheiden zu können. Bei Patient:innen, die mit gegen B-Zellen gerichteten Therapien behandelt werden, kann eine HBV-Reaktivierung auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann. Bei Patient:innen mit HBV-Infektion in der Vorgeschichte wird eine prophylaktische antivirale Suppressionstherapie empfohlen, um eine HBV-Reaktivierung während und nach der Liso-Cel-Therapie zu verhindern (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Serologische Tests

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

Länger anhaltende Zytopenien

Nach der LDC und der Behandlung mit Liso-Cel können bei den Patient:innen über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das Blutbild sollte vor und nach der Verabreichung von Liso-Cel überwacht werden. Länger andauernde Zytopenien sind entsprechend den klinischen Leitlinien zu behandeln.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt werden, können eine B-Zell-Aplasie und eine daraus resultierende Hypogammaglobulinämie auftreten. Eine Hypogammaglobulinämie wurde bei Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Immunglobulinspiegel sollten nach der Behandlung

mit Liso-Cel überwacht und gemäß den klinischen Leitlinien behandelt werden, einschließlich Vorkehrungen gegen Infektionen, Antibiotikaphylaxe und/oder Immunglobulin-Substitutionstherapie.

Sekundäre Malignome

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

Tumorlysesyndrom (TLS)

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Infusion von Liso-Cel können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid zurückzuführen sein.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Liso-Cel auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Liso-Cel anwenden, sollten daher die Patient:innen nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Interferenz mit virologischen Tests

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von Liso-Cel verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests falschpositiv ausfallen.

Vorherige Stammzelltransplantation (GvHD)

Wegen des potenziellen Risikos, dass Liso-Cel eine GvHD verschlechtert, wird nicht empfohlen, dass Patient:innen, die nach einer alloSZT an einer aktiven oder chronischen GvHD leiden, eine Behandlung mit Liso-Cel erhalten.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patient:innen werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen und über das Register an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Liso-Cel genauer zu beschreiben.

Sonstige Bestandteile

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Die langfristige Persistenz von CAR-T-Zellen könnte durch die anschließende Anwendung von Anti-EGFR-mAK beeinflusst werden. Allerdings liegen nur begrenzte Informationen über die klinische Anwendung von Anti-EGFR-mAK bei Patient:innen vor, die mit Liso-Cel behandelt wurden.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Liso-Cel wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der LDC, während der Behandlung mit Liso-Cel und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen***

Vor Beginn der Liso-Cel-Therapie muss bei gebärfähigen Frauen der Schwangerschaftsstatus mithilfe eines Schwangerschaftstests erhoben werden.

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

Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Liso-Cel abzugeben.

Schwangerschaft

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

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

Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Liso-Cel behandelt worden sind, sollte die Untersuchung der Immunglobulinspiegel und der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Liso-Cel kann einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund des Potenzials von Liso-Cel für neurologische Ereignisse, u. a. veränderter Gemütszustand oder Krampfanfälle, sollten Patient:innen, die Liso-Cel erhalten, nach der Infusion von Liso-Cel mindestens 8 Wochen lang vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Liso-Cel ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff (≤ -130 °C) tiefgekühlt zu lagern und transportieren und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient/die Patientin für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten/der Patientin zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3. der Fachinformation.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Es handelt sich bei Liso-Cel um ein Arzneimittel, das einer ärztlichen Verschreibung unterliegt [3].

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Der European Public Assessment Report (EPAR) enthält keinen Anhang IV [4]. Es bestehen somit keine weiteren Anforderungen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

In der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) werden die in Tabelle 3-19 dargestellten Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [4].

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

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

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Zytopenie einschließlich Knochenmarkversagen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)</p> <p>Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Autoimmun-Erkrankungen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>
Verschlechterung der GvHD	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>In der Kategorie „andere unerwünschte Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Liso-Cel-Behandlung angenommen wird“ in der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) eingeschlossen.</p>
Sekundäre Malignome/ Insertionsonkogenese	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4:</p> <p>Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Gezielter Nachverfolgungsfragebogen</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001) Transgene-Assay-Test-Service bei sekundären Malignomen ggf. mit Analyse des Insertionsortes.
Hirnödem	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Gezielter Nachverfolgungsfragebogen (als Teil der Neurologischen Toxizität) Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: In der Kategorie „Neurologische Toxizität, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Liso-Cel-Behandlung angenommen wird“ in der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) eingeschlossen.
Entstehung replikationsfähiger Lentiviren	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Immunogenität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 3: Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8: Auflistung als Nebenwirkung Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Übertragung von Infektionskrankheiten	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 6.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und Etikettierung Abschnitt 10:</p> <p>Hinweise zur Handhabung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Verringerte Lebensfähigkeit von Liso-Cel durch unsachgemäßen Handhabung des Produktes	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 5 und Etikettierung Abschnitt 9:</p> <p>Hinweise zur Handhabung</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe und Patient:innen</p> <p>Programm für die kontrollierte Distribution</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Fehlende Informationen		
Auswirkungen auf Schwangerschaft und Laktation	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2:</p> <p>Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) zu Schwangerschaftsereignissen</p> <p>Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)</p>
Langzeitsicherheit	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005) Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Sicherheit bei Patient:innen < 18 Jahre	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Langzeit-Nachbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Sicherheit bei Patient:innen ≥ 75 Jahre	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinaus: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (JCAR017-BCM-005)
Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; TLS: Tumorlysesyndrom Quelle: [4]		

Als zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung führt der Zulassungsinhaber die im Folgenden beschriebenen Aktivitäten durch [1].

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass die Krankenhäuser und ihre zugehörigen Einrichtungen, die Liso-Cel abgeben, gemäß dem folgenden vereinbarten Programm zur kontrollierten Distribution qualifiziert sind:

- Sicherstellung des unmittelbaren Zugangs zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient:in am Zentrum vor der Infusion von Liso-Cel. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis auch Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt werden, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms im Behandlungszentrum zur Verfügung stehen.
- Die Behandlung der Patient:innen erfolgt durch medizinisches Fachpersonal, das das entsprechende Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

Schulungsprogramm

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

Sämtliches medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Liso-Cel verschreibt, abgibt und verabreicht, erhält einen Leitfaden für medizinisches Fachpersonal, mit Informationen über:

- die Identifizierung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen;
- die Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen;
- die angemessene Überwachung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen;
- die Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patient:innen;
- die Sicherstellung des unmittelbaren Zugangs zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient:in am Zentrum vor der Infusion von Liso-Cel. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis auch Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt werden, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms im Behandlungszentrum zur Verfügung stehen.

- die Kontaktdaten für die Untersuchung von Tumorproben nach dem Auftreten eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung;
- die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit und zur Bedeutung des Beitrags zu einer solchen Studie;
- die korrekte und angemessene Meldung von Nebenwirkungen;
- die Bereitstellung von detaillierten Anweisungen für die Vorgehensweise beim Auftauen.

Schulungsprogramm für Patient:innen

Alle Patient:innen, die Liso-Cel erhalten, müssen eine Patientenkarte erhalten, die folgende wichtige Hinweise enthält:

- Risiken der Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Liso-Cel;
- Notwendigkeit, Symptome eines vermuteten Zytokin-Freisetzungssyndroms und einer vermuteten Neurologischen Toxizität dem behandelnden Arzt unverzüglich zu berichten;
- Notwendigkeit, nach der Infusion von Liso-Cel für mindestens 4 Wochen in der Nähe des Ortes zu bleiben, wo Liso-Cel verabreicht wurde;
- Notwendigkeit, die Patientenkarte jederzeit bei sich zu tragen;
- eine Erinnerung an die Patient:innen, die Patientenkarte jedem medizinischen Fachpersonal zu zeigen, einschließlich in Notfallsituationen und eine Mitteilung für das medizinische Fachpersonal, dass der Patient Liso-Cel erhalten hat;
- Felder, um die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes und die Chargenbezeichnung zu erfassen.

Die beauftragte Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und für Patienten wurden in Deutschland im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut entsprechend implementiert:

- Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe – Breyanzi[®] (Lisocabtagen maraleucel)
- Leitfaden zur Handhabung und Anwendung – Angehörige der Heilberufe- Breyanzi[®] (Lisocabtagen maraleucel)
- Patientenkarte zur sicheren Anwendung – Breyanzi[®] (Lisocabtagen maraleucel)

Sämtliche Angehörige der Heilberufe, die voraussichtlich Breyanzi® verschreiben, abgeben und verabreichen absolvieren das Schulungsprogramm und erhalten die stets aktuelle Schulungsmaterialien. Dies erfolgt mittels eines vom Behandlungszentrum benannten Risk Minimisation Representative, welcher/welche an das Schulungsprogramm des Inhabers für das Inverkehrbringen teilnimmt und sicherstellt, dass das relevante medizinische Fachpersonal im Behandlungszentrum die aktuelle Schulungsmaterialien erhält und das Schulungsprogramm absolviert.

Verpflichtung zur Durchführung von Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung

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

Tabelle 3-20: Geplante und laufende Wirksamkeitsstudien nach der Zulassung

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für die Anwendung von Liso-Cel im vorliegenden AWG gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) gemäß § 136a Abs. 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie) [5]. Näheres regelt die Anlage I „CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie [6].

Darüber hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation und dem EPAR von Liso-Cel sowie der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. (2014): Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*; 124(2):188-95.
3. European Medicines Agency (EMA) (2022): EPAR Product Information – Breyanzi: Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Stand: April 2022. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_de.pdf.
4. European Medicines Agency (EMA) (2022): EPAR Assessment Report – Breyanzi. [Zugriff: 03.11.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V.

[Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04-AM-RL-ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie-BAnz.pdf>.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8027/2021-11-04-AM-RL-ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie-Anlage-1.pdf>.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

Nicht zutreffend.