

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

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute
lymphatische B-Zell-Leukämie*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	38
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	57
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	57
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	58
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Immunologische Subklassifikation der ALL (2)	15
Tabelle 3-2: Wichtige prognostische Faktoren	17
Tabelle 3-3: Inzidenz der ALL (absolute Fallzahlen) nach Alter und Geschlecht gemäß ZfKD in Deutschland (Bezugsjahr 2014).....	22
Tabelle 3-4: Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen in Deutschland	22
Tabelle 3-5: Entwicklung der Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen in Deutschland.....	25
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation.....	26
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	40
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	43
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	47
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	48
Tabelle 3-18: Behandlungsalgorithmus beim CRS	55
Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung	59

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson Murine Leukemia
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCR	Breakpoint Cluster Region
BFM (-Gruppe)	Berlin-Frankfurt-Münster (-Gruppe)
CAR-T	Chimäre-Antigenrezeptor-T-Zellen
CC	Complications or Comorbidities [<i>Komplikationen oder Komorbiditäten</i>]
CD	Cluster of Differentiation [<i>Unterscheidungsgruppen</i>]
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [<i>Ausschuss für Humanarzneimittel</i>]
CR	Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]
CRi	Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung</i>]
CRS	Cytokine Release Syndrome [<i>Zytokinfreisetzungssyndrom</i>]
DDD	Defined Daily Dose [<i>Definierte Tagesdosis</i>]
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
DRG	Diagnosis Related Groups [<i>Diagnosebezogene Fallgruppen</i>]
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	European Commission
EFS	Event-free survival [<i>Ereignisfreies Überleben</i>]
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FISH	Fluorescent in situ hybridization

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Granulozyten-Makrophagen
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
GvHD	Graft-versus-Host-Disease [<i>Transplantat-gegenWirt-Reaktion</i>]
HAP	Herstellerabgabepreis
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HLH/MAS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Makrophagen-Aktivierungssyndrom
i.v.	intravenös
iAMP21	Intrachromosomale Amplifikation des Chromosoms 21
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IEM	Isoliert extramedullär
IU	International Unit
LC	Lymphozytendepletierende Chemotherapie
MRD	Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]
MwSt	Mehrwertsteuer
NAT	Nucleic acid tAcid est [<i>Nukleinsäuretest</i>]
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pedALL	Pädiatrische akute lymphatische Leukämie
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
Ph	Philadelphia-Chromosom
r/r pedALL	rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische Leukämie
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
TLS	Tumorlysesyndrom

TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	World Health Organization [<i>Weltgesundheitsorganisation</i>]
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem

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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tisagenlecleucel ist eine gegen CD19 gerichtete autologe Immuntherapie zur Behandlung von (1):

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL);
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Das Modul 3A des vorliegenden Dossiers behandelt das Anwendungsgebiet der B-Zell-ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (Anwendungsgebiet r/r pedALL) und dem Jahr 2016 (Anwendungsgebiet r/r DLBCL) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (2, 3). Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt (4, 5). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt. Für Tisagenlecleucel ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2018 stattgefunden (2018-B-040) (6).

Da Tisagenlecleucel in der vorliegenden Indikation den Status eines Orphan Drugs hat, ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen, und die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen dieses Abschnitts stammen aus der Kennzeichnung von Tisagenlecleucel als Orphan Drug von 2014, aus dem SGB V und aus der Verfahrensordnung des G-BA.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.
2. Commission of the European Communities. Commission implementing decision of 29.4.2014 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2014.
3. Commission of the European Communities. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2016.
4. Commission of the European Communities. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r pedALL. 2018.
5. Commission of the European Communities. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-040, 2018-B-041, 2018-B-053. 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition der akuten lymphatischen Leukämie

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung des blutbildenden Systems. Im Prozess der Hämatopoese bilden sich die verschiedenen Blutzelltypen entlang der myeloiden oder lymphoiden Entwicklungslinie aus einer pluripotenten Stammzelle aus. Aus den myeloiden Vorläuferzellen entstehen Erythrozyten, Thrombozyten, Granulozyten und Makrophagen. Aus den lymphoiden Progenitorzellen reifen B- und T-Lymphozyten sowie NK-Zellen (1). Bei der ALL vermehren sich entartete, unreife, lymphatische Vorläuferzellen, sogenannte Blasten, sehr rasch, ohne zu funktionsfähigen Blutzellen auszudifferenzieren. Diese leukämischen Blasten reichern sich im Knochenmark an und verdrängen dort funktionale blutbildende Zellen. Im weiteren Verlauf entwickeln sich aufgrund dieser Knochenmarkinsuffizienz Zytopenien der Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten mit entsprechenden Folgeerkrankungen (Anämie, Blutungs- und Infektionsneigung) (2). Bei Kindern im Alter bis 14 Jahren macht die ALL etwa ein Drittel aller Krebsarten aus und etwa 80 % aller Leukämien (3).

Klinische Symptomatik und Verlauf

Symptome der Knochenmarkinsuffizienz sind Blässe (Anämie), Blutungen (Thrombozytopenie) und Infektanfälligkeit (Neutropenie). Extramedulläre Manifestationen, also Manifestationen außerhalb des Knochenmarks, sind häufig lokale oder generalisierte Lymphknotenschwellungen, die gewöhnlich schmerzlos sind. Nicht-lymphatische extramedulläre Lokalisationen sind beispielsweise Milz, Leber, Knochen, Knochenhaut oder Gelenke, ZNS sowie die Hoden. Eine meist asymptomatische Vergrößerung von Leber oder Milz ist bei Erstdiagnose beispielsweise bei etwa 60 bis 70 % der pädiatrischen Patienten zu beobachten (4-6).

Die für den Patienten spürbaren Folgen der medullären und extramedullären Manifestationen sind zunächst vor allem unspezifisch. Zu den Anfangssymptomen gehören zum Beispiel Appetitlosigkeit, Reizbarkeit und Lethargie. Fieber tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten

auf. Über ein Drittel der Patienten leidet unter Gehbehinderungen, Knochenschmerzen oder Arthralgie als Folge der direkten Infiltration leukämischer Zellen von Knochenhaut, Knochen oder Gelenken. Weniger häufig berichtet werden Symptome wie Kopfschmerz, Erbrechen, Atemnot, Oligurie und Anurie (4-6).

Bei ungeklärtem Fortbestehen eines dieser häufigen Anzeichen oder Symptome sollte ein Malignom als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Das klinische Bild einer rezidierten ALL gleicht dem einer neu diagnostizierten ALL (7).

Verbesserungen der Behandlungsprotokolle haben in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlichen Steigerung der Überlebensrate geführt (8). Dennoch spricht etwa ein Viertel der pädiatrischen ALL-Patienten nicht auf die Therapie an oder erleidet im Anschluss daran ein Rezidiv: So liegt der Anteil der pädiatrischen Patienten, bei denen kein Therapieansprechen erzielt werden konnte, laut Schrappe et al. bei 2,4 % (9). Insgesamt 21 % der pädiatrischen Patienten, die in Studien der Children's Oncology Group eingeschlossen wurden, entwickelten ein Rezidiv (10).

Ein Therapieansprechen, auch als Remission bezeichnet, ist erreicht, wenn die Blastenzahl im Knochenmark unter 5 % liegt und keine extramedullären Manifestationen festgestellt werden können (11). Wird kein Therapieansprechen erreicht, spricht man von einer refraktären Erkrankung.

Beim ALL-Rezidiv handelt es sich um ein Wiederauftreten der Erkrankung bei Patienten, die bereits eine Behandlung erhalten und eine Remission erreicht hatten. Die rezidierte ALL ist wie folgt definiert: ≥ 5 % leukämische Blasten im Knochenmark oder leukämische Blasten an einem anderen Ort, z. B. im zentralen Nervensystem (ZNS) oder in den Hoden, bei einem Patienten, der zuvor eine Komplettremission (CR) erreicht hatte (12). Von den Patienten, die auf eine Erstlinientherapie ansprechen, erleiden 21 % ein Rezidiv (10). Ein Rezidiv kann mehrere Monate oder Jahre nach der durch die Erstlinientherapie erzielten Remission auftreten (13). Mit jedem Rezidiv sinken die Remissions- und Heilungschancen. Die meisten Rezidive oder krankheitsbedingten Todesfälle bei Behandlung in zweiter oder späterer Therapielinie treten innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre nach der jeweiligen Therapie auf (13). Zusätzlich besteht durch die intensive Therapie grundsätzlich ein Risiko für Folgeerkrankungen und Toxizitäten. Zu den kurz- und langfristigen Toxizitäten zählen Neutropenien, Infektionen, Neurotoxizität, Kardiotoxizität, Thrombosen und Osteonekrosen (14). 1 bis 2 % der pädiatrischen ALL-Patienten versterben therapiebedingt, noch bevor eine Remission erreicht wurde, weitere 1 bis 2 % versterben aufgrund von Toxizitäten in der Remissionsphase (15). Patienten mit mehrfachen Rezidiven sind durch die wiederholte intensive Behandlung einem höheren Risiko für therapieassoziierte Schäden ausgesetzt.

Die rezidierte oder refraktäre pädiatrische ALL (r/r pedALL) stellt eine Herausforderung in der Therapie dar (12). Von den Patienten mit refraktärer Erkrankung sprechen zunächst 81 % auf eine Zweitlinientherapie an. Das Fünfjahresüberleben liegt bei primärrefraktären Patienten aber nur bei 30 % (16). Patienten mit Rezidiv sprechen zunächst auch gut auf die Zweitlinientherapie an; 83 % der Patienten mit Frührezidiv (Knochenmark-Rezidiv aufgetreten

innerhalb der ersten 36 Monate nach Diagnose) bzw. 93 % der Patienten mit Spätrezidiv (Knochenmark-Rezidiv 36 Monate oder später nach Diagnose aufgetreten) erreichen eine Remission. 73 % der Patienten erleiden aber innerhalb von fünf Jahren ein weiteres Rezidiv. Auf eine Drittlinientherapie spricht nur noch weniger als die Hälfte der wiederholt rezidivierten Patienten an und 85 % dieser Patienten haben innerhalb von fünf Jahren ein erneutes Rezidiv (13). Die ereignisfreie Überlebensrate nach zehn Jahren bei Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven liegt unter 10 % (17).

Pathogenese der ALL

In erster Linie entsteht die ALL durch (zyto-)genetische Veränderungen. Chromosomenmodifikationen, Aneuploidien und Genmutationen führen zu unterschiedlichen klinischen Verläufe mit jeweils anderem Therapieansprechen (18). Bestimmte genetische und Immundefektsyndrome (z. B. Downsyndrom, Neurofibromatose vom Typ 1, Bloomsyndrom und Ataxia telangiectasia) erhöhen das ALL-Risiko bei Kindern (19, 20). Genomweite Untersuchungen zu möglichen Assoziationen zeigen, dass bestimmte vererbte genetische Polymorphismen mit der Entwicklung einer ALL im Kindesalter assoziiert sind (21).

Bei Rezidiven sind die leukämischen Blasten auf zellulärer Ebene widerstandsfähiger gegen Medikamente als bei der Erstdiagnose. Wahrscheinlich wird dies durch medikamentenresistente Subklone bedingt, die bei Diagnose vorhanden sind, oder die sich während der Therapie durch erworbene genomische Läsionen bilden (22). Verschiedene genetische Veränderungen und epigenetische Mechanismen werden bei einem Rezidiv häufiger beobachtet als bei einer Erstdiagnose. Außerdem wurden vererbte genetische Veränderungen identifiziert, die mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert sind (23).

Diagnose

Besteht bei Kindern ein Leukämieverdacht, werden sie an ein Kinderkrebszentrum zur Abklärung überwiesen (24). Knochenmarkbiopsien und ein Differenzialblutbild sind fester Bestandteil der Diagnostik. Immunphänotypisierung, Karotypisierung, FISH (Fluorescent in situ hybridization) und molekulargenetische Analysen des Knochenmarks oder der peripheren leukämischen Blutzellen tragen zur Diagnosestellung bei und dienen der Bestimmung zytogenetischer Anomalien und der Risikostratifizierung (11).

Die Diagnose kann gestellt werden, wenn im Knochenmark >25 % Lymphoblasten vorhanden sind (11). Das Differenzialblutbild zeigt bei ALL-Patienten zum Diagnosezeitpunkt in der Regel eine Anämie, eine Thrombozytopenie und eine anomale Leukozytenzahl. Die Blutbild-Veränderungen prägen das klinische Bild. Die Leukozytenzahl kann zum Zeitpunkt der Diagnosestellung innerhalb einer Spanne von 0,1 bis $1500 \times 10^9/l$ liegen (Median: $15 \times 10^9/l$); bei etwas mehr als 50 % der Patienten ist die Leukozytenzahl erhöht ($>10 \times 10^9/l$). Eine Neutropenie (<500 Granulozyten/ mm^3) ist ein häufiges Phänomen. Eine hauptsächlich reaktive

Hypereosinophilie kann zur Diagnosestellung vorliegen. Auch eine verringerte Thrombozytenzahl (Median: $50 \times 10^9/l$) kann zur Diagnosestellung vorliegen und kann leicht von der Immunthrombozytopenie unterschieden werden, da eine isolierte Thrombozytopenie bei Leukämie nur selten vorkommt. Circa 75 % der Patienten stellen sich mit normochromer und normozytärer Anämie vor, die mit einer normalen bis niedrigen Retikulozytenzahl assoziiert ist (4, 25, 26).

Diagnostik eines ALL-Rezidivs

Die Diagnosemethoden bei einem ALL-Rezidiv entsprechen jenen der Erstdiagnose. Ein Rezidiv gilt als isoliertes Knochenmarkrezidiv, wenn im Knochenmark mindestens 25 % Blasten vorhanden sind und kein Anhaltspunkt für eine extramedulläre Beteiligung, also außerhalb des Knochenmarks, besteht. Ein isoliertes extramedulläres Rezidiv (IEM) wird diagnostiziert, wenn ein histologisch/zytologisch gesicherter extramedullärer Befall und weniger als 5 % lymphoblastische Leukämiezellen im Knochenmark vorliegen. Kombinierte Rezidive zeigen histologisch/zytologisch gesicherten extramedullären Befall bei Nachweis von ≥ 5 % Blasten im Knochenmark (11).

Am häufigsten kommt ein extramedulläres Rezidiv im ZNS und in den Hoden vor (27). Hodenrezidive können ein- oder beidseitig auftreten, sie werden normalerweise nach dem Erkennen einer schmerzlosen Hodenvergrößerung diagnostiziert. Zur endgültigen Diagnose sind eine Biopsie oder Orchiektomie des betroffenen Hodens notwendig sowie die Biopsie des anderen klinisch symptomfreien Hodens. Die Diagnose eines ZNS-Rezidivs erfordert eine Liquorpunktion und kann gestellt werden, wenn >5 Leukozyten pro mm^3 Liquor und morphologisch eindeutig identifizierbare lymphoblastische Leukämiezellen oder eine bioptisch gesicherte intrakranielle Raumforderung vorliegen (11). Andere Regionen, an denen extramedulläre Rezidive auftreten können, sind das Mediastinum, Haut, Knochen und Muskeln, die Prostata oder andere abdominale Organe sowie das Auge (28).

Klassifikation

Klassifikation gemäß WHO (World Health Organization)

Die im klinischen Alltag gebräuchliche WHO-Klassifikation der pädiatrischen ALL umfasst drei wesentliche immunologische Typen: akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit (selten), B-lymphoblastische Leukämien und T-lymphoblastische Leukämien. Gemäß Kompetenznetz Leukämie entspringen 76 % der ALL-Fälle der B-Zelllinie (29). Die weitere Subtypen-Unterteilung orientiert sich an den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, die der Ursprung der entarteten Zellen sind. Genetische Anomalien wie Translokationen bilden ein weiteres Kategorisierungsmerkmal (30).

Immunphänotypisierung

Durchflusszytometrische Verfahren dienen der Bestimmung von Subtypen der ALL, basierend auf den Entwicklungsstadien der ursprünglichen lymphatischen Vorläuferzellen. Charakteristische Zelloberflächenmarker definieren den Immunphänotyp (2). Die für das vorliegende Dossier relevante B-Zell-ALL lässt sich in B-Vorläufer-ALL und reife B-ALL unterteilen. Die B-Vorläufer-ALL umfasst die Subtypen pro-B-ALL, common B-ALL und prä-B-ALL (Tabelle 3-1) (2).

Tabelle 3-1: Immunologische Subklassifikation der ALL (2)

Subgruppe	Immunphänotypisierung
B-Linien-ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u./o. cyCD79a+ u./o. cyCD22+
B-Vorläufer-ALL	
Pro-B	CD10-
c- (common)	CD10+
Prä-B	cyIgM+
Reife B	sIg+

Prognose bei Erstdiagnose und Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs

Verschiedene Faktoren bestimmen die Prognose der Patienten. Sie erlauben eine Risikostratifizierung und sind essenziell für die individuelle Therapiegestaltung und -optimierung.

Alter

Ein höheres Lebensalter (≥ 10 Jahre) bei Diagnosestellung wird mit einem erhöhten Risiko für ein B-ALL-Rezidiv assoziiert (31, 32). Jugendliche (Alter 15 bis 18 Jahre) haben eine schlechtere Prognose als Kinder. Das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose liegt in diesem Alterssegment nach fünf Jahren bei 81 %. Bei Kindern (Alter 1 bis 10 Jahre) liegt das Fünfjahresüberleben bei 92 % (31).

Immunphänotyp/Zytogenetik

Zytogenetische Anomalien zeigen mit einem höheren Patientenalter ein ungünstigeres Profil (33). Bei bis zur Hälfte der ein- bis zehnjährigen Kinder mit B-ALL kommt entweder die prognostisch günstige Translokation t(12;21) oder eine Trisomie der Chromosomen 4, 10 und 17 vor. Dies ist bei Patienten im Alter von 20 Jahren und älter selten (34, 35). Umgekehrt kommt eine intrachromosomale Amplifikation des Chromosoms 21 (iAMP21) häufiger in der Population junger Erwachsener vor als bei jüngeren Patienten (34, 36, 37). Gleiches gilt für die Translokation t(9;22), die im Philadelphia-Chromosom (Ph) oder im BCR-ABL-Fusions-Protein resultiert (BCR: Breakpoint cluster region; ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1) (34). Für Patienten mit Ph+-ALL besteht eine schlechte Prognose (38).

Die Behandlungsergebnisse konnten aber wesentlich durch die Ergänzung der Chemotherapie um Tyrosinkinaseinhibitoren verbessert werden (39-41).

Leukozytose

Ein starker prognostischer Faktor ist das Ausmaß der Erhöhung der Leukozytenzahl. Die Leukozytenzahl zur Diagnose kann Werte im Bereich von $0,1$ bis $1500 \times 10^9/l$ annehmen. Eine deutliche Erhöhung der Leukozytenzahl ($>100 \times 10^9/l$) kommt bei 10 bis 15 % der Patienten vor und geht mit einer schlechten Prognose einher (4, 11).

Minimale Resterkrankung

Die Minimal residual disease (MRD, Minimale Resterkrankung) ist definiert als Fortbestehen leukämischer Zellen nach Therapie unter der Nachweisgrenze herkömmlicher morphologischer Methoden, jedoch innerhalb der Nachweisgrenzen sensitiverer Methoden (42). Eine negative Testung auf MRD kann eine längere Remission bedeuten. In einer Studie mit pädiatrischen Patienten mit rezidivierter ALL lag das Fünfjahresüberleben bei 49 %, wenn nach Therapie eine MRD nachweisbar war, und bei 88 % wenn keine nachweisbare MRD vorlag (MRD negativ) (43).

Prognose für Patienten mit ALL-Rezidiv

Dauer der ersten Komplettremission (CR)

Die Dauer der ersten Komplettremission (CR1) ist einer der entscheidenden Prognosefaktoren. Die schlechteste Prognose besteht bei Rezidiven innerhalb von 18 Monaten nach Diagnosestellung, demgegenüber haben Rezidive, die zwischen Monat 18 und 36 nach Diagnosestellung auftreten, eine mittlere Prognose. Für späte Rezidive schließlich, die mehr als drei Jahre nach Diagnosestellung auftreten, gibt es die besten Prognosen, hier liegt das ereignisfreie Überleben (EFS) bei über 50 % (44).

Lokalisation des Rezidivs

Die Lage des Rezidivs ist ein weiterer bedeutender prognostischer Faktor. Isolierte Knochenmarkrezidive sind am häufigsten und kommen in 57 % der Fälle vor. Der Rest besteht aus isolierten ZNS-Rezidiven (21 % der Fälle), isolierten Hodenrezidiven (5 % der Fälle), anderen extramedullären Manifestationen mit oder ohne ZNS-Beteiligung (3 %) und kombinierten Knochenmarkrezidiven mit extramedullärem Anteil (14 %) (10). Für Patienten mit isoliert extramedullärem Rezidiv besteht die beste Prognose, während die schlechtesten Ergebnisse bei isolierten Knochenmarkrezidiven zu beobachten sind. Patienten mit kombiniertem Knochenmark- und extramedullärem Befall haben mittlere Prognosen (10).

Tabelle 3-2: Wichtige prognostische Faktoren

Faktor	Günstige Prognose	Ungünstige Prognose
Alter	1–10 Jahre	≥ 10 Jahre
Immunphänotyp	Translokation t(12;21)	Ph+ / BCR-ABL
Leukozytenzahl	<20×10 ⁹ /l	>100×10 ⁹ /l
MRD	Negativ nach 5 Wochen	Positiv (>10 ⁻³) nach 12 Wochen
Dauer der ersten CR	≥30 Monate	<18 Monate
Lokalisation des Rezidivs	Kombiniertes Knochenmark- / extramedulläres Rezidiv	Isoliertes Knochenmarkrezidiv
CR: Complete remission [<i>Komplettermission</i>]; MRD: Minimal residual disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>] Quelle: S1-Leitlinie zur Behandlung der ALL im Kindesalter (11); Barry et al. (31); Conter et al. (4)		

Charakterisierung der Zielpopulation

Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis 25 Jahre mit akuter lymphatischer B-Zell-ALL, die refraktär bzw. nach einer Transplantation rezidiviert ist oder nach zwei Therapielinien oder später rezidiviert. Bei der Zielpopulation handelt es sich aufgrund des Auftretens eines Rezidivs bzw. eines fehlenden Therapieansprechens um Patienten mit einer schlechten Prognose. Die therapeutischen Möglichkeiten für dieses Patientenkollektiv sind bisher sehr begrenzt (siehe Abschnitt 3.2.2).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Die ALL ist eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung des blutbildenden Systems, die bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien ausmacht (3, 45). Die Primärbehandlung dient dem Erreichen einer kompletten Remission mit dem Ziel der Heilung und besteht aus einer mehrwöchigen Induktionstherapie mit anschließender Konsolidierungstherapie mittels verschiedener chemotherapeutische Kombinationstherapien (11). Trotz Fortschritten in der Behandlung treten Rezidive oder die Patienten erreichen überhaupt kein Therapieansprechen (8). Bei Patienten, die während des ersten vierwöchigen

Zyklus im Rahmen der Induktionstherapie keine morphologische Remission erreichen, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung. Dabei stellt sich die rezidierte oder refraktäre pädiatrische ALL (r/r pedALL) aufgrund fehlender wirksamer und verträglicher Behandlungsstrategien als eine große therapeutische Herausforderung dar. Mit jedem Rezidiv sinken die Überlebenseaussichten. Insgesamt sprechen zwar 83 % der Patienten mit Frührezidiv bzw. 93 % der Patienten mit Spätrezidiv zunächst auf die Zweitlinientherapie an. 73 % der Patienten erleiden aber innerhalb von fünf Jahren ein weiteres Rezidiv. Auf eine Drittlinientherapie spricht dann nur noch weniger als die Hälfte der Patienten (44 %) an, und nur 15 % sind nach fünf Jahren noch rezidivfrei (13). Die ereignisfreie Überlebensrate nach zehn Jahren bei Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven liegt sogar unter 10 % (17). Das Fünfjahresüberleben liegt bei primär refraktären Patienten bei nur 30 % (16).

Für primärrefraktäre Patienten und Patienten mit erstem Rezidiv gibt es keine Standardtherapie. Die Behandlung unterscheidet sich nicht zwischen jungen Erwachsenen und Kindern. Laut ESMO-Leitlinie sollen sich Behandlungsprotokolle für junge Erwachsene an pädiatrischen Behandlungsprotokollen orientieren (46). Es werden in Abhängigkeit der patientenindividuellen Situation verschiedene Chemotherapie- bzw. Reinduktionsprotokolle mit oder ohne nachfolgende alloSZT als mögliche Salvage-Therapieoptionen eingesetzt oder eine palliative Versorgung eingeleitet (11). Da die Erfolgsaussichten einer Rezidivtherapie deutlich schlechter ist als bei der Primärtherapie empfiehlt die S1-Leitlinie zur Behandlung der ALL bei Kindern im Falle eines Rezidivs generell den Einschluss in klinische Studien. Auch das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sieht einen Einschluss in eine klinische Studie als erste Option (42). Dies verdeutlicht, dass es keine Standardempfehlung zur Behandlung der rezidierten oder refraktären B-Zell-ALL in der Altersgruppe des vorliegenden Anwendungsgebiets gibt. Unter den Behandlungsoptionen stellt für primär refraktäre Patienten und Patienten mit erstem Rezidiv die alloSZT die derzeit einzige potenziell kurative Option dar. Fortschritte in der Therapie wurden in diesem therapeutischen Einsatzgebiet zuletzt zwar in Inotuzumab Ozogamicin und Blinatumomab (seit diesem Jahr nicht mehr nur für erwachsene Patienten sondern auch für pädiatrische Patienten ab einem Jahr zugelassen (47)) erreicht, die im Nutzenbewertungsverfahren einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen attestiert bekamen. Beide werden jedoch nicht kurativ eingestuft, sondern werden mit dem Ziel der Remission angewendet, um Patienten einer alloSZT zuführen zu können.

Mangels passenden Stammzellspenders oder aufgrund von Komorbiditäten bedingt durch die Grunderkrankung oder durch vorangegangene Therapielinien scheiden bis zu 50 % der Patienten für eine Behandlung mit einer alloSZT aus. Abgesehen von diesen grundsätzlichen Bedingungen für eine alloSZT setzt diese auch ein schnelles und effektives Ansprechen auf eine aggressive Hochdosischemotherapie möglichst in Form einer kompletten Remission voraus. Die empfohlenen Therapieregime orientieren sich dabei vorwiegend an den Schemata der verschiedenen Studiengruppen. So nennt die S1-Leitlinie eine Reihe von Wirkstoffen, die vorzugsweise zur Reinduktion eingesetzt werden sollen. Grundsätzlich komme daraus nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz. Ein Standardprotokoll

wird nicht empfohlen, es wird aber insbesondere Bezug auf das Behandlungsprotokoll der ALL-BFM-Gruppe (BFM: Berlin-Frankfurt-Münster) Bezug genommen (11).

Jedoch zeigt sich das für die alloSZT benötigte Ansprechen bei primär refraktären Patienten sowie mit zunehmenden Therapielinien immer schwieriger zu erreichen (13). Dennoch wird ein Ansprechen angestrebt und ggf. auch ohne Erreichen eines Therapieansprechens transplantiert.

Etwa die Hälfte der Patienten erhält nach erstem Rezidiv eine alloSZT. Obwohl kurativ im Ansatz sind die Erfolgsraten einer alloSZT in Summe jedoch mäßig mit einer Fünfjahresüberlebensrate nach der ersten alloSZT von 59,7 % (48). Erfolgt eine alloSZT trotz eines fehlenden Ansprechens auf die Induktionstherapie, liegt die Zweijahresüberlebensrate bei nur noch 15,3 % (49).

Trotz einer erfolgreich durchgeführten ersten alloSZT rezidivieren 29,2 % dieser Patienten (48). Mit jedem weiteren Rezidiv sinkt die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu erreichen deutlich. Nach einem dritten Rezidiv sinkt die Ansprechrate auf 27 % (13). Der Grund dafür liegt in den oftmals zur Diagnose vorliegenden oder im Verlauf erworbenen Mutationen im Krebsgenom dieser Patienten, welche die Sensitivität gegenüber konventionellen Chemotherapien herabsetzen (50, 51).

Da die alloSZT aber wie oben bereits erläutert den bisweilen einzigen kurativen Ansatz in der Behandlung der r/r pedALL darstellt, stellt das weitere Therapieziel ein erneutes Erreichen eines Ansprechens auf eine Polychemotherapie dar, um den Patienten einer erneuten alloSZT zuzuführen. Dies gestaltet sich mit zunehmendem Therapieverlauf jedoch immer schwieriger, da die meisten Patienten zu schwach für eine erneute Transplantation sind. Unter den Patienten, die sich für eine erneute Transplantation qualifizierten, werden zudem komplette Remissionen mit zunehmenden Behandlungslinien signifikant seltener erreicht (13). Mit jedem weiteren Rezidiv sinkt der Anteil der Patienten, die tatsächlich eine alloSZT erhalten weiter und liegt nach zweitem oder drittem Rezidiv bei nur noch 22 % bzw. 9 % (13).

Der Einsatz einer zweiten alloSZT (unabhängig von der Therapielinie) ist deutlich geringer als bei der ersten SZT. Eine Analyse des CIBMTR Registers zeigte, dass die Häufigkeit einer zweiten alloSZT bei 17,3 % liegt. Die Überlebenschancen für diese Patienten ist jedoch gering und die Fünfjahresüberlebensrate für Patienten mit zweiter alloSZT fällt auf 21,6 % ab bzw. das mediane Gesamtüberleben liegt bei 12,9 Monaten (48). Oft bleibt diesen Patienten nur noch eine palliative Behandlungsstrategie oder der Einschluss in eine Studie mit einer experimentellen Therapie (11).

Zudem ist auch eine allogene Stammzelltransplantation selbst mit häufigen Rezidiven verbunden. So liegt die Rezidivrate nach der ersten Stammzelltransplantation bei etwa 30 %. Die Überlebensrate bei Patienten mit Rezidiv nach Stammzelltransplantation liegt nach fünf Jahren bei 20 % (48).

Bei der Therapieentscheidung ist neben der Erfolgsaussicht auch die Schwere des Eingriffs zu berücksichtigen. Generell ist die alloSZT mit hohen nicht-Rezidiv-bedingten Mortalitätsraten von 20 % innerhalb von zwei Jahren verbunden (52). Außerdem ist sie mit ernsthaften und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen assoziiert (53-55).

Zu den Spätfolgen nach allogener Stammzelltransplantation gehören (56):

- chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen,
- Lungenschäden,
- Niereninsuffizienz bis zum kompletten Nierenversagen mit Dialysepflicht,
- hormonelle Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Wachstumsverzögerung, Schilddrüsenfunktionsstörungen, gestörter Knochenstoffwechsel, Infertilität),)
- dentale Komplikationen (z. B. verzögerter Zahnwechsel, erhöhte Kariesneigung),)
- Entwicklung eines Katarakts,
- erhöhtes Risiko für maligne Zweiterkrankungen.

Darüber hinaus kann bei einigen Patienten die Entwicklung von sekundären Malignomen nach erfolgreicher Therapie beobachtet werden. Dies ist zwar keine häufige aber schwerwiegende Konsequenz der Erkrankung und ihrer Therapie (48).

Zusammenfassend besteht beim Patientenkollektiv mit primär refraktärer oder rezidivierter (nach Transplantation oder nach zwei oder mehr Therapielinien) (r/r) pädiatrischer Patienten mit einer B-Zell-ALL ein erheblicher therapeutischer Bedarf an kurativen Ansätzen mit besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu bisherigen Optionen. Diese Patienten wurden teilweise bereits mehrfach erfolglos behandelt und haben daher besonderen und dringenden Behandlungsbedarf. Derzeit gibt es keine therapeutischen Ansätze in Deutschland die diesem Anspruch im dargelegten Anwendungsgebiet vollständig gerecht werden. Tisagenlecleucel ist eine patientenindividuelle neuartige Therapieform für Patienten mit r/r pedALL und stellt hierbei erstmals einen kurativen Behandlungsansatz außerhalb der alloSZT dar bei vergleichend besserem Verträglichkeitsprofil.

Etwa 80 % der Patienten zeigen ein Therapieansprechen ohne nachweisbare Resterkrankung. Die Remission bleibt langfristig bestehen. So sind nach zwei Jahren noch über 60 % der Patienten in Remission. In der Literatur wurde für eine Drittlinientherapie bisher eine Remissionsrate von 44 % berichtet (13). Bei Patienten mit einer kompletten Remission lag das Gesamtüberleben nach 12 bzw. 24 Monaten bei 84,9 % bzw. 72,6 %.

Nach 24 Monaten medianer Beobachtungsdauer in der Zulassungsstudie ELIANA wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht; es beträgt also mindestens 24 Monate. Das mediane Überleben bei historischen Kontrollen lag dagegen nur bei drei bis acht Monaten (57-62). Außerdem ist zu sehen, dass Tisagenlecleucel das Gesamtüberleben nach 12 Monaten um das bis zu Fünffache erhöht (57-62).

Im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen bietet daher Tisagenlecleucel eine deutlich bessere Chance auf ein Therapieansprechen, eine anhaltende Remission und mögliche Heilung.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Prävalenz und Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen

Lymphatische Leukämien machen etwa 25 % aller Krebserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren aus und sind damit die häufigste Krebserkrankung in diesem Alterssegment. Der Altersgipfel liegt bei zwei bis vier Jahren (63).

Die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland wird durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) auf Basis der Landeskrebsregister ermittelt. Das ZfKD betont jedoch, dass es sich noch um Schätzungen handelt, da die Erfassung erst seit Kurzem flächendeckend ist und somit noch nicht aus jedem Bundesland belastbare Daten vorliegen. Angaben zur Prävalenz liegen nur für die Gesamtheit der Leukämiefälle vor. Die Fünfjahresprävalenz für Leukämie im Alterssegment von 0 bis 44 Jahren liegt auf Basis des Bezugsjahres 2014 bei 2.800 Fällen für Jungen/Männer und bei 2.072 Fällen für Mädchen/Frauen. Da der ALL-Anteil an den Leukämien stark altersabhängig ist, kann auf dieser Basis keine Prävalenz für die ALL ermittelt werden. Zur Ermittlung der Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen (0 bis 25 Jahre) können näherungsweise die Fälle im Alter von 0 bis 29 Jahren herangezogen werden (Tabelle 3-3). In den Jahren seit 2009, also seit der flächendeckenden Erhebung der Krebsfälle, schwankten die Fallzahlen zwischen 545 und 658 (64). Die Inzidenz ist bei Jungen 1,7-fach höher als bei Mädchen.

Tabelle 3-3: Inzidenz der ALL (absolute Fallzahlen) nach Alter und Geschlecht gemäß ZfKD in Deutschland (Bezugsjahr 2014)

Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen			
Alter in Jahren	Insgesamt	Mädchen/Frauen	Jungen/Männer
0 bis 4	214	94	120
5 bis 9	119	47	72
10 bis 14	80	38	42
15 bis 19	71	18	53
20 bis 24	32	5	27
25 bis 29	30	13	17
Summe	546	215	331

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (64)

Die Angabe zur Inzidenz der ALL im Alter von 0 bis 29 Jahren überschätzt die Inzidenz im Anwendungsgebiet, da die Zulassung nur die Altersgruppe der 0- bis 25-Jährigen umfasst. Für den Anteil der 25-Jährigen im Segment von 25 bis 29 Jahren sind keine Angaben ermittelbar. Eine genaue Angabe für dieses Alterssegment ist anhand der Daten des ZfKD nicht möglich. Als Untergrenze für die Ermittlung der Patientenzahlen wird das Segment der 0- bis 24-Jährigen herangezogen, als Obergrenze das Segment der 0- bis 29-Jährigen (Tabelle 3-4). Damit ergibt sich eine Spanne von 516 bis 546 Fällen pro Jahr, was einer jährlichen Inzidenz von 0,63 bis 0,66 je 100.000 Einwohner entspricht.

Tabelle 3-4: Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen in Deutschland

Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen (geschätzte Fallzahl)		
	Fallzahl	Jährliche Inzidenz je 100.000 Einwohner ^a
0 bis 24 Jahre (Minimum)	516	0,63
0 bis 29 Jahre (Maximum)	546	0,66

a: Ermittelt auf Basis einer Bevölkerungszahl von 82,5 Mio. (Stand: 31.12.2016) (65)

Das Deutsche Kinderkrebsregister macht keine Angabe zur Inzidenz der ALL. Die Inzidenz ist hier angegeben für reife B-Zell-Leukämien bei Kindern von 0 bis 14 Jahren. Sie liegt bei jährlich 104 Fällen. Die Angaben sind zur weiteren Berechnung der Zielpopulation nicht geeignet (63).

In einer Literaturrecherche konnte eine systematische Aufarbeitung internationaler lokaler und regionaler Angaben zur Inzidenz der ALL identifiziert werden. Gemäß dieser Arbeit liegt die Inzidenz in Deutschland (ermittelt auf Basis mehrerer lokaler Register) insgesamt bei etwa 1,7 je 100.000 Einwohner, bei Kindern (0 bis 19 Jahre) bei etwa 3,4 je 100.000 Einwohner im entsprechenden Alterssegment und bei Erwachsenen ab 20 Jahren bei etwa 0,7 je 100.000 Einwohner im entsprechenden Alterssegment. Die Rate an Neuerkrankungen bei Kindern im Alter bis 19 Jahre in Deutschland wird von Katz et al. mit 460 bis 510 im Jahr 2015 angegeben, was etwa den Angaben des ZfKD entspricht (66). Da die Daten von Katz et al. aber nur das

Alterssegment bis 19 Jahre abdecken, erfolgen die weiteren Berechnungen auf Basis der Angaben der ZfKD-Daten.

B-Zell-ALL

Da Tisagenlecleucel nur zur Anwendung bei ALL der B-Zelllinie zugelassen ist, beschränkt sich die Zielpopulation auf Patienten mit B-Zell-ALL. Gemäß Kompetenznetz Leukämie entspringen 76 % der ALL-Fälle der B-Zelllinie. Diese Angabe bezieht sich übergreifend auf alle Altersgruppen. Möglicherweise variieren die Anteile in den einzelnen Altersgruppen, weswegen der Wert nur näherungsweise auf die pädiatrische Population angewendet werden kann. Es ergibt sich auf dieser Basis eine Zahl an B-Zell-ALL-Neuerkrankungen von 392 bis 415 für das Alterssegment von 0 bis 25 Jahren ($516 \times 0,76$ bzw. $546 \times 0,76$) (29).

Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet

Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Anwendung bei Kindern und jungen Erwachsenen (0 bis 25 Jahre) mit B-Zell-ALL

- bei refraktärer Erkrankung,
- bei Rezidiv nach Stammzelltransplantation,
- bei Rezidiv nach zwei Therapielinien oder später.

Die Patientenanteile in den einzelnen Segmenten werden im Folgenden ermittelt.

Refraktäre B-Zell-ALL

Angaben zum Anteil der therapierefraktären Patienten lassen sich aus der Arbeit von Schrappe et al. entnehmen (9). Diese retrospektive Auswertung der Daten von 14 internationalen Studiengruppen zeigt, dass 1.041 von 44.017 Patienten (2,4 %) im Alter von 0 bis 18 Jahren mit neu diagnostizierter ALL nicht auf die initiale Therapie ansprechen. Die Rate der Therapieversager schwankt dabei je nach Studiengruppe zwischen 1,4 und 4,9 %. Dies ist vermutlich durch unterschiedliche Induktionsschemata bedingt. Von 392 bis 415 Kindern und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL sprechen basierend auf den berichteten Anteilen insgesamt 5 bis 20 Patienten ($392 \times 1,4$ % bzw. $415 \times 4,9$ %) nicht auf die Therapie an.

Rezidiv nach Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie

Als Erstlinientherapie erhalten nur 1,2 bis 2,7 % der Patienten eine allogene Stammzelltransplantation (35). Bezogen auf die Zahl der Patienten mit B-Zell-ALL sind das fünf bis elf Patienten ($392 \times 1,2$ % bzw. $415 \times 2,7$ %). Die Rezidivrate liegt nach der ersten Stammzelltransplantation bei etwa 30 % (48). Von den fünf bis elf Patienten mit

Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie rezidivieren demnach zwei bis drei Patienten (20×30 % bzw. 21×30 %).

Patienten, die refraktär auf Zweitlinientherapie sind oder ein Rezidiv entwickeln

Etwa 21 % der Patienten mit ALL erleiden nach Behandlung ein Rezidiv (82 bis 87 Patienten; 392×21 % bzw. 415×21 %) und erhalten daher eine Zweitlinientherapie (10). Auf eine Zweitlinientherapie sprechen zwar 83 % der Patienten mit Frührezidiv bzw. 93 % der Patienten mit Spätrezidiv zunächst an (68 bis 81 Patienten; 82×83 % bzw. 87×3 %). Studiendaten der BFM-Studiengruppe ist zu entnehmen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Ansprechen auf Zweitlinientherapie ein Rezidiv entwickeln (51 bis 59 %). Demnach sind 35 bis 48 Patienten rezidiert nach zweiter Linie (68×51 % bzw. 81×59 %) (67-69). Refraktär auf die Zweitlinientherapie sind 7 bis 17 % der Patienten (sechs bis 14 Patienten; 87×7 % bzw. 82×7 %) (13). Insgesamt haben 49 bis 54 Patienten ein zweites oder späteres Rezidiv oder sind refraktär auf eine Zweitlinientherapie.

Dieses Segment umfasst grundsätzlich auch die Patienten, die nach Erstlinien-Stammzelltransplantation ein Rezidiv entwickelt hatten (drei Patienten) und auf eine nachfolgende Therapie nicht angesprochen haben oder ein Rezidiv entwickelt haben. Näherungsweise wird angenommen, dass etwa die Hälfte dieser Patienten auch rezidiert oder refraktär auf die zweite Therapielinie ist (unter Annahme der Raten für Rezidive und Therapierefraktärität aus dem vorherigen Absatz). Zwei Patienten sind damit doppelt erfasst. Nach Korrektur um die Doppelerfassung umfasst das Segment der Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität auf eine zweite oder spätere Therapielinie somit insgesamt 47 bis 52 Patienten.

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

Die Prävalenz wird in der Datenbank des ZfKD nur für die Gesamtheit der Leukämiefälle bis zum Jahr 2014 berichtet. In der Altersgruppe von 0 bis 44 Jahren zeigt sich bei der Prävalenz ein Trend zu einer kontinuierlichen Abnahme von 5.377 Fällen im Jahr 2009 auf 4.872 Fälle im Jahr 2014 (64).

Hinsichtlich der Inzidenz gibt es keine Hinweise, dass sich in den nächsten fünf Jahren wesentliche Änderungen ergeben. Betrachtet man die Daten des ZfKD von 2009 bis 2014, also ab dem Zeitpunkt, zu dem die Landesregister flächendeckend etabliert waren, so zeichnet sich in Bezug auf die Inzidenz kein Trend zu einer bestimmten Entwicklung ab. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Inzidenz in den kommenden Jahren innerhalb der bisher beobachteten Spanne von 545 bis 559 neuen Fällen (Alter von 0 bis 29 Jahren) pro Jahr bewegt (64). Auch Katz et al. erwarten für Deutschland in ihrer Prognose keine Veränderung der Inzidenz in den nächsten Jahren (66).

Tabelle 3-5: Entwicklung der Inzidenz der ALL bei Kindern und jungen Erwachsenen in Deutschland

Jahr	Inzidenz (Alter 0 bis 29 Jahre)
2009	585 ^a
2010	595 ^a
2011	574 ^a
2012	545 ^a
2013	573 ^a
2014	546 ^a
(...)	
2017	545 bis 595 ^b
2018	545 bis 595 ^b
2019	545 bis 595 ^b
2020	545 bis 595 ^b
2021	545 bis 595 ^b
2022	545 bis 595 ^b
a: Gemäß Datenbankabfrage ZfKD. b: Annahme auf Basis der Werte von 2009 bis 2014 gemäß Quelle: Datenbankabfrage ZfKD (64).	

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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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)
Tisagenlecleucel	66 [Min 54; Max 75]	57 [Min 47; Max 65]

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. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL. Relevant für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind die Angaben zur Inzidenz, da die Behandlung lediglich einmal erfolgt.

Die Anwendung von Tisagenlecleucel beschränkt sich im Anwendungsgebiet der r/r pedALL auf Kinder und junge Erwachsene im Alter von 0 bis 25 Jahren. Näherungsweise werden die Altersgruppen von 0 bis 29 Jahre aus der Datenbank des ZfKD verwendet. Als Untergrenze dient die Inzidenz bei Patienten im Alter von 0 bis 24 Jahren. Die Inzidenzen liegen demnach im Bereich von 516 bis 546 Fällen (siehe Abschnitt 3.2.3).

Tisagenlecleucel ist für die Behandlung der B-Zell-ALL zugelassen. Wie beschrieben, liegt die Häufigkeit innerhalb der ALL dafür insgesamt bei 76 %. Daraus ergibt sich im Mittel eine Patientenzahl von 392 bzw. 415. Von diesen Patienten liegen nur diejenigen mit Rezidiv oder Therapierefraktärität innerhalb des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Herleitung der Größe der Zielpopulation ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation

Eigenschaften	Annahmen	Mittel	Minimum	Maximum	Quelle
Neu diagnostizierte ALL-Fälle pro Jahr					
Kinder und junge Erwachsene	0 bis 25 Jahre	531	516	546	(29, 64)
Vorliegen einer B-Zell-ALL					
Anteil B-Zell-ALL	76 %	404	392	415	(29)
Refraktäre B-Zell-ALL					
Anteil refraktäre pedALL	1,4 bis 4,9 %	13	5	20	(9)
Rezidiv nach Stammzelltransplantation in der Erstlinienbehandlung					
SZT als erste Linie	1,2 bis 2,7 %	8	5	11	(35)

Davon rezidiert	30 %	3	2	3	(48)
Rezidiert oder refraktär nach zweiter Therapielinie					
Anteil rezidierte pedALL	21 %	85	82	87	(10)
Mit Remission	83 bis 93 %	75	68	81	(13)
Davon rezidiert	51 bis 59 %	42	35	48	(67-69)
Refraktär	7 bis 17 %	10	14	6	(13)
Korrektur um doppelt erfasste Patienten mit SZT	Abzgl. 2 Patienten	50	47	52	
Zielpopulation für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel (pro Jahr)					
Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL (r/r pedALL)	-	66	54	75	-

Der Anteil der Patienten in der GKV ergibt sich aus den aktuellen Versichertenzahlen der GKV (71,4 Mio. Versicherte) und den aktuellen Bevölkerungszahlen (82,5 Mio. Einwohner) im Bezugsjahr 2016; er liegt bei 86,5 % (65, 70). Damit sind im Mittel 57 Patienten der Zielpopulation GKV-versichert (Spanne: 47 bis 65).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tisagenlecleucel	Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL	Erheblich	57 [Min 47; Max 65]

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 Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.5 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Informationen, die für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten nicht systematisch. Weiterhin wurden öffentliche Berichte und Datenbanken des Robert Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts herangezogen. Die Recherchen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Moduls als Handsuchen durchgeführt. Daten zu Suchzeitpunkten wurden nicht dokumentiert. Der letzte Zugriff auf die Daten erfolgte am 13. Mai 2018 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut) bzw. am 14. Mai 2018 (Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Kompetenznetz Leukämien. Blut und Blutbildung. 2015 [Zuletzt aktualisiert 31.03.2015; abgerufen am 12.06.2018]; Abrufbar unter: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/blut_und_blutbildung/.
2. DGHO. Akute Lymphatische Leukämie (ALL). 2018.
3. Coebergh J, Reedijk A, de Vries E, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E, Kamps W. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer. 2006;42(13):2019-36.
4. Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A. Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet Encyclopedia. 2004;14:1-13.
5. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, Hammond GD, Bleyer WA. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. Leukemia. 2000;14(12):2223-33.
6. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, Niemeyer C, Henze G, Feldges A, Zintl F, Kornhuber B, Ritter J, Welte K, Gadner H, Riehm H, St G-A-SA-B. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. Blood. 2000;95(11):3310-22.
7. Dana Farber Boston Childrens Cancer Blood Disorder Center. Relapsed ALL Treatment at Dana-Farber/Boston Children's. 2017 [Zuletzt aktualisiert 2018; abgerufen am 12.06.2018]; Abrufbar unter: <http://www.danafarberbostonchildrens.org/conditions/leukemia-and-lymphoma/relapsed-acute-lymphoblastic-leukemia.aspx>.
8. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. N Engl J Med. 2015;373(16):1541-52.
9. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A, Conter V, Otten J, Ohara A, Versluys AB, Escherich G, Heyman M, Silverman LB, Horibe K, Mann G, Camitta BM, Harbott J, Riehm H, Richards S, Devidas M, Zimmermann M. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2012;366(15):1371-81.
10. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, Winick NJ, Hunger SP, Gaynon PS, Loh ML, Children's Oncology G. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Leukemia. 2008;22(12):2142-50.
11. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter. 2016.
12. Ceppi F, Duval M, Leclerc J-M, Laverdiere C, Delva Y-L, Cellot S, Teira P, Bittencourt H. Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy. PloS one. 2016;11(9):e0160310.
13. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, Seibel NL, Twist CJ, Eckroth E, Sposto R, Gaynon PS, Loh ML. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. J Clin Oncol. 2010;28(4):648-54.
14. Kaul S, Korgenski EK, Ying J, Ng CF, Smits-Seemann RR, Nelson RE, Andrews S, Raetz E, Fluchel M, Lemons R, Kirchoff AC. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer Med. 2016;5(2):221-9. Epub 2015/12/31.
15. Blanco E, Beyene J, Maloney AM, Almeida R, Ethier MC, Winick N, Alexander S, Sung L. Non-relapse mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Leuk Lymphoma. 2012;53(5):878-85. Epub 2011/11/10.

16. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, Porcher R, Piguet C, Perel Y, Gandemer V, Debre M, Vermeylen C, Pautard B, Berger C, Schmitt C, Leblanc T, Cayuela JM, Socie G, Michel G, Leverger G, Baruchel A. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1496-503. Epub 2008/03/20.
17. Reismuller B, Peters C, Dworzak MN, Potschger U, Urban C, Meister B, Schmitt K, Dieckmann K, Gadner H, Attarbaschi A, Mann G, Austrian ALLBFMSG. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(5):e200-4.
18. Teitell MA, Pandolfi PP. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:175-98.
19. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer.* 1995;75(8):2186-95.
20. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest.* 2005;23(1):60-75.
21. de Jonge R, Tissing WJ, Hooijberg JH, Jansen G, Kaspers GJ, Lindemans J, Peters GJ, Pieters R. Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2009;113(10):2284-9.
22. Klumper E, Pieters R, Veerman AJ, Huismans DR, Loonen AH, Hahlen K, Kaspers GJ, van Wering ER, Hartmann R, Henze G. In vitro cellular drug resistance in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1995;86(10):3861-8.
23. Bhojwani D, Kang H, Moskowitz NP, Min DJ, Lee H, Potter JW, Davidson G, Willman CL, Borowitz MJ, Belitskaya-Levy I, Hunger SP, Raetz EA, Carroll WL. Biologic pathways associated with relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood.* 2006;108(2):711-7.
24. Corrigan J, Feig S. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics.* 2004;113(6):1833-5.
25. Harms DO, Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia.* 2000;14(12):2234-9.
26. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A, Samson Y, Schorin MA, Arkin S, Declerck L, Cohen HJ, Sallan SE. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood.* 2001;97(5):1211-8.
27. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, Silverman LB, Biondi A, Harms DO, Vilmer E, Schrappe M, Camitta B. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet.* 2002;359(9321):1909-15.
28. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Relling MV, Kun LE, Evans WE, Hudson MM. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2003;349(7):640-9.
29. Kompetenznetz Leukämien. ALL-Klassifikation. 2015 [Zuletzt aktualisiert 10.03.2015; abgerufen am 15.06.2018]; Abrufbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/aerzte/all/klassifikation/>.
30. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the

World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.

31. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, Hurwitz CA, Moghrabi A. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium protocols. *J Clin Oncol*. 2007;25(7):813-9.
32. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, Gelber R, Heerema N, Korn EL, Link M. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):18-24.
33. Tricoli JV, Seibel NL, Blair DG, Albritton K, Hayes-Lattin B. Unique characteristics of adolescent and young adult acute lymphoblastic leukemia, breast cancer, and colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(8):628-35.
34. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009;144(2):147-56.
35. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig W, Ritter J, Harbott J, Mann G. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24(2):265-84.
36. Harrison C, Moorman A, Schwab C, Carroll A, Raetz EA, Devidas M, Strehl S, Nebral K, Harbott J, Teigler-Schlegel A. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia*. 2014;28(5):1015-21.
37. Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, Loh ML, Borowitz MJ, Gastier-Foster JM, Larsen EC, Jr LAM, Maloney KW, Willman CL, Wood BL, Winick NJ, Carroll WL, Hunger SP, Raetz EA. Intrachromosomal Amplification of Chromosome 21 Is Associated With Inferior Outcomes in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in Contemporary Standard-Risk Children's Oncology Group Studies: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3397-402.
38. Ko BS, Tang JL, Tsai W, Chen YC, Wang CH, Sheng MC, Lin DT, Lin KH, Tien HF. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in Taiwan. *Ann Hematol*. 2001;80(9):510-5.
39. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R, Dara S, Jorgensen J, Kebriaei P, Champlin R. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;116(12):2070-7.
40. Schultz K, Carroll A, Heerema N, Bowman W, Aledo A, Slayton W, Sather H, Devidas M, Zheng H, Davies S. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28(7):1467-71.
41. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, Garcia-Manero G, Keating MJ, Andreeff M, Jeha S. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103(12):4396-407.
42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 5.2017 - Acute lymphoblastic leukemia. 2017. Abrufbar unter: www.nccn.org.
43. Leung W, Pui C-H, Coustan-Smith E, Yang J, Pei D, Gan K, Srinivasan A, Hartford C, Triplett BM, Dallas M. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell

transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood*. 2012;120(2):468-72.

44. Chessells JM. Relapsed lymphoblastic leukaemia in children: a continuing challenge. *Br J Haematol*. 1998;102(2):423-38.

45. Kompetenznetz Leukämien. Strahlentherapie. 2015 [Zuletzt aktualisiert 05.10.2015; abgerufen am 11.01.2018]; Abrufbar unter: www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/behandlung/strahlentherapie.

46. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, Committee EG. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v69-v82.

47. Amgen. Fachinformation Blinicyto. Stand August 2018. 2018.

48. Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2018:1-6.

49. Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J, Inoue M, Kigasawa H, Ogawa A. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(10):1307-11.

50. Meyer JA, Wang J, Hogan LE, Yang JJ, Dandekar S, Patel JP, Tang Z, Zumbo P, Li S, Zavadil J, Levine RL, Cardozo T, Hunger SP, Raetz EA, Evans WE, Morrison DJ, Mason CE, Carroll WL. Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*. 2013;45(3):290-4.

51. Mullighan CG, Zhang J, Kasper LH, Lerach S, Payne-Turner D, Phillips LA, Heatley SL, Holmfeldt L, Collins-Underwood JR, Ma J, Buetow KH, Pui CH, Baker SD, Brindle PK, Downing JR. CREBBP mutations in relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*. 2011;471(7337):235-9.

52. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Foroni L, Paietta E, Litzow MR, Marks DI, Durrant J, McMillan A, Franklin IM, Luger S, Ciobanu N, Rowe JM. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111(4):1827-33.

53. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, Sorrow ML, Horowitz MM, Bolwell B, Rizzo JD, Socie G. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2230-9.

54. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, Francisco L, Sun CL, Forman S, Bhatia S. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia*. 2010;24(12):2039-47.

55. Sorrow M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston A, Maziarz RT, Pulsipher M, McSweeney PA, Storb R. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008;112(9):1992-2001.

56. Frangoul H, Najjar J, Simmons J, Domm J. Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol*. 2012;49(1):94-103.

57. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, Bader P, O'Brien MM, Brethon B, Bhojwani D, Schlegel PG, Borkhardt A, Rheingold SR,

Cooper TM, Zwaan CM, Barnette P, Messina C, Michel G, DuBois SG, Hu K, Zhu M, Whitlock JA, Gore L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2016;34(36):4381-9.

58. Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, Silverman LB, Steinherz PG, Borowitz MJ, Kadota R, Cooper T, Shen V, Dahl G, Thottassery JV, Jeha S, Maloney K, Paul JA, Barry E, Carroll WL, Gaynon PS. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2011;118(23):6043-9.

59. Miano M, Pistorio A, Putti MC, Dufour C, Messina C, Barisone E, Ziino O, Parasole R, Luciani M, Lo Nigro L, De Rossi G, Varotto S, Bertorello N, Petruzzello F, Calvillo M, Micalizzi C. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(9):1693-8.

60. Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, Rizzari C, Bertaina A, Merli P, Pession A, Giraldi E, Parasole R, Barberi W, Zecca M. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(3):371-8.

61. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, Luchtman-Jones L, Rytting M, Bomgaars LR, Rheingold S, Ritchey K, Albano E, Arceci RJ, Goldman S, Griffin T, Altman A, Gordon B, Steinherz L, Weitman S, Steinherz P. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24(12):1917-23.

62. von Stackelberg A, Volzke E, Kuhl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, Henze G, Tallen G, Group A-RBS. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):90-7.

63. Kaatsch P, Grabow D, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2016 (1980-2015). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2016.

64. Krebsregisterdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut - Datenbankabfrage zur ALL [Online-Datenbank]. 2018 [Abgerufen am 13.05.2018]. Abrufbar unter:

http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

65. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018 [Zuletzt aktualisiert 2018; abgerufen am 14.05.2018]; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev01.html.

66. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control.* 2015;26(11):1627-42.

67. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, Ebell W, Escherich G, Schrappe M, Klingebiel T, Fengler R, Henze G, von Stackelberg A. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2339-47.

68. Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C, Henze G, Berlin-Frankfurt-Munster Relapse Study G. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood.* 2003;101(10):3835-9.

69. Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, Mann G, Hahlen K, Gobel U, Klingebiel T, Ludwig WD, Henze G. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7942-50.

70. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2018 [Zuletzt aktualisiert Januar 2018; abgerufen am 14.05.2018]; Abrufbar unter:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 angeben, 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)
Tisagenlecleucel ^a	Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL	Infusion	Einmalige Gabe	Ein Tag
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>				

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

Tisagenlecleucel gehört zu den sogenannten CAR-T-Zell-Therapien. Hierbei werden T-Zellen des Patienten *ex vivo* gentechnisch verändert und anschließend dem Patienten einmalig per Infusion verabreicht (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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)
Tisagenlecleucel ^a	Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL	Infusion	Ein Tag
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</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 Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tisagenlecleucel ^a	Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL	Ein Tag	Eine Infusion	Eine Infusion
a: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.				

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 Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgt einmalig per Infusion. Die Menge der per Infusion verabreichten CAR-T-Zellen wird für die Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL gewichtsabhängig bestimmt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 50 kg werden $0,2$ bis $0,5 \times 10^6$ CAR-T-Zellen je kg Körpergewicht infundiert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg werden gewichtsunabhängig $0,1$ bis $2,5 \times 10^8$ CAR-T-Zellen infundiert (1).

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

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

nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tisagenlecleucel ^b	380.800 ^c (320.000 HAP + 19 % MwSt.)	380.800 ^d (320.000 HAP + 19% MwSt.)
<p>a: Die Anwendung von Tisagenlecleucel erfolgt stationär.</p> <p>b: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p> <p>c: Der Apothekenabgabepreis ist der Herstellerabgabepreis (HAP) von 320.000 Euro plus 19 % Mehrwertsteuer. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tisagenlecleucel nicht durch den Großhandel vertrieben wird.</p> <p>d: Der gesetzliche Herstellerrabatt von 7 % und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tisagenlecleucel nicht an.</p>		

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

Der Apothekenabgabepreis ist der Herstellerabgabepreis (HAP) von 320.000 Euro plus 19 % Mehrwertsteuer. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tisagenlecleucel nicht durch den Großhandel vertrieben wird. Der gesetzliche Herstellerrabatt von 7 % und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tisagenlecleucel ebenfalls nicht an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. 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 Fach- oder Gebrauchsinformation

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 Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tisagenlecleucel ^b	Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL	Leukapherese	Einmalig vor Herstellung	Einmalig vor Herstellung
		Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion	Ein Zyklus vor Gabe von Tisagenlecleucel	Ein Zyklus vor Gabe von Tisagenlecleucel
		Paracetamol	Einmalig vor Infusion	Einmalig vor Infusion
		H1-Antihistaminikum	Einmalig vor Infusion	Einmalig vor Infusion
<p>a: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.</p> <p>b: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>				

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.

Tisagenlecleucel wird aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt. Zur Gewinnung des autologen Ausgangs-Zellmaterials erfolgt eine Leukapherese.

Zwei bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel wird eine chemotherapeutische Lymphozytendepletion empfohlen, es sei denn, die Anzahl der weißen Blutzellen liegt eine Woche vor Infusion bei höchstens 1.000 Zellen je μl . Vereinfachend wird angenommen, dass die Lymphozytendepletion für alle Patienten erfolgt.

Zur Lymphozytendepletion wird in der Fachinformation von Tisagenlecleucel folgendes Schema (ein Zyklus) empfohlen:

- Fludarabin (30 mg/m² i.v. täglich für vier Tage) und Cyclophosphamid (500 mg/m² i.v. täglich für zwei Tage ab dem Tag der ersten Gabe von Fludarabin).

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

- Cytarabin (500 mg/m² i.v. täglich für zwei Tage) und Etoposid (150 mg/m² i.v. täglich für drei Tage ab dem Tag der ersten Gabe von Cytarabin).

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

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) eines Patienten eine Woche vor der Kymriah-Infusion bei ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt.

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
Leukapherese	
Möglichkeit 1 Leukapherese (stationär)	3.859,10–14.063,37
Möglichkeit 2 Leukapherese (ambulant)	keine veröffentlichten Daten vorhanden
Lymphozytendepletierende Chemotherapie (LC) und Infusion mit Tisagenlecleucel	
Möglichkeit 1 LC ambulant Infusion ^a stationär	LC ambulant: 499,26 (445,36 + 53,90) Infusion stationär: 4299,45 Insgesamt: 4.798,71
Möglichkeit 2 LC und Infusion ^a in einem stationären Aufenthalt	9.687,63
a: Anfallende DRG bei der Infusion beinhalten Kosten von Paracetamol und H1-Antihistaminikum.	

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

Leukapherese

Die Leukapherese für Tisagenlecleucel kann je nach gesundheitlichem Zustand des Patienten ambulant oder stationär durchgeführt werden.

Möglichkeit 1: stationäre Leukapherese

Leukapheresen werden auch für Stammzelltransplantationen (SZT) durchgeführt. Für den Fall, dass die Leukapherese hierfür stationär erfolgt, existieren OPS-Codes (5-410.10 Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation, Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut, Zur Eigenspende) und passende DRGs (z. B. A42B – Stammzellentnahme bei Eigenspender, Alter <16 Jahre und A42C A – Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter >15 Jahre, ohne schwerste CC). Diese sind jedoch basierend auf spezifischen Erlösen und Verweildauern für Stammzelltransplantations-Patienten berechnet worden. Demnach kann derzeit die Leukapherese für Tisagenlecleucel nicht über diese DRG abgerechnet werden.

Ein Änderungsvorschlag, der die Abrechnung der Leukapherese bei CAR-T-Therapien ermöglicht, wurde von der DGHO beim DIMDI im Februar 2018 eingereicht (2). Entsprechend dem OPS-Vorschlag wurden neue Codes für die Entnahme von peripheren T-Lymphozyten in dem vorläufigen OPS-Katalog 2019 ergänzt (3):

5-410.3 Periphere Blutzellen, Lymphozyten

- .30 Autogen, T-Zellen zur Ex-vivo-Kultur und tumorspezifischen In-vitro-Aufbereitung inkl.: Entnahme von T-Zellen zur Herstellung von CAR-T-Zellen

Im Rahmen des Vorschlagsverfahrens im DIMDI liegen endgültige Entscheidungen zu OPS-Vorschlägen voraussichtlich Anfang November 2018 vor (4). Die neuen OPS-Codes und ggf. definierte DRG-Zuordnungen würden dann ab 1. Januar 2019 gelten.

Derzeit kann die Leukapherese für die Entnahme von T-Zellen nicht präzise kodiert werden. Bei Verwendung des ICD-10 Codes (C91.00) als Hauptdiagnose wird die Basis-DRG R63 ausgelöst. Ohne Komplikationen fällt folgende DRG an:

- R63H: Andere akute Leukämie ohne Dialyse, ohne Sepsis, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne äußerst schwere CC.
 - Erlös: 3.529,71 Euro (bei einem Bundesbasisfallwert von 2018).
 - Mittlere Verweildauer: 4,6 Tage.
 - Obere und untere Grenzverweildauer: 2 bis 9 Tage (Zuschlag ab Tag 10).

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

- A42B – Stammzellentnahme bei Eigenspender, Alter < 16 Jahr:
 - Erlös: 14.063,37 Euro. (bei einem Bundesbasisfallwert 2018).
 - Mittlere Verweildauer: 9,8 Tage.
 - Untere und obere Grenzverweildauer: 3 bis 21 Tage.
- A42C – Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC):
 - Erlös: 3.859,10 Euro (bei einem Bundesbasisfallwert 2018).
 - Mittlere Verweildauer: 5 Tage.
 - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 10 Tage.

Informationen zu den Erlösen und Verweildauern wurden aus dem Fallpauschalen-Katalog 2018 und dem Webrouper des Universitätsklinikums Münster entnommen (5, 6).

Für Tisagenlecleucel spezifische Verweildauern und Erlöse sind derzeit nicht abschätzbar da Kosten der DRG-Kalkulationskrankenhäuser erst zwei Jahre nach Beginn der Anwendung in der Praxis zur Verfügung stehen. Daher ist derzeit nicht abschätzbar, ob die Erlöse über R63H kostendeckend sind. Für die Kosteneinschätzung werden die mittleren Verweildauern und die entsprechenden Erlöse der DRG A42B und A42C näherungsweise angenommen.

Möglichkeit 2: Ambulante Leukapherese

Derzeit gibt es keine EBM-Ziffern für eine ambulante Abrechnung der Leukapherese. Im Fall von Leukapheresen, die für eine Stammzellentnahme durchgeführt werden, werden oft Tagespauschalen zwischen Krankenhaus und Krankenkasse verhandelt. Je nach Formulierung des Vertrags könnten diese für die Abrechnung von Tisagenlecleucel eingesetzt werden. Tagespauschalen sind individuell verhandelt und werden nicht veröffentlicht.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Infusion von Tisagenlecleucel

Vor der Infusion wird laut Fachinformation die Verabreichung folgender lymphozytendepletierende Chemotherapie empfohlen:

- Fludarabin (täglich 30 mg/m² intravenös über vier Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m² intravenös über zwei Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Die lymphozytendepletierende Chemotherapie sollte laut Fachinformation zwei bis 14 Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel durchgeführt werden (1). Diese kann entweder ambulant oder stationär verabreicht werden. Demnach ergeben sich für die lymphozytendepletierende Chemotherapie und die Infusion folgende Szenarien:

- 1) Ambulante Verabreichung der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und separate stationäre Aufnahme für die Infusion von Tisagenlecleucel (LC ambulant und Infusion stationär).

- 2) Stationäre Aufnahme für die lymphozytendepletierende Chemotherapie und Verabreichung von Tisagenleleucel in einem Aufenthalt (LC und Infusion in einem stationären Aufenthalt).

Beide Möglichkeiten werden im Folgenden dargestellt:

Möglichkeit 1: LC ambulant und Infusion stationär

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

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

	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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	Anzahl der Packungen pro Jahr^a	Jahrestherapiekosten in Euro^a
Fludarabin	25 mg/ml Konzentration zur Herstellung einer Injektionslösung Packung zu 2 Stück 118,20 ^b	111,34	4	445,36
Cyclophosphamid	1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung Packung zu 1 Stück 29,76 ^b	26,95	2	53,90

a: Fludarabin und Cyclophosphamid werden nur vor Infusion verabreicht; der Verbrauch an Packungen und die Jahrestherapiekosten beziehen sich nur auf diese Anwendung (Herleitung der Jahrestherapiekosten siehe (7)).

b: Zur Berechnung der Kosten der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion werden die wirtschaftlichsten Packungen von Fludarabin bzw. Cyclophosphamid herangezogen (Arzneimittelkosten für Fludarabin und Cyclophosphamid gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. April 2018) (8, 9). Fludarabin und Cyclophosphamid werden in Abhängigkeit der Körperoberfläche dosiert. Es wurde hierfür ein Durchschnittsgewicht ermittelt. Berechnungsbasis sind Angaben aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey des Robert Koch-Instituts für Kinder im Alter von 0 bis 17 Jahren (10). Für junge Erwachsene von 18 bis 25 Jahren werden das Durchschnittsgewicht (76,3 kg) und die durchschnittliche Körpergröße (1,72 m) für Erwachsene gemäß den Angaben des Bundesgesundheitsamts für Statistik herangezogen. Aus diesen Angaben ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,37 m² (11).

Nach der Infusion von Tisagenlecleucel sollten sich Patienten laut Fachinformation mindestens bis vier Wochen in der Nähe des Krankenhauses aufhalten. In den ersten zehn Tagen nach der Infusion sollten Patienten täglich auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden (1). Auf Grund der möglichen Nebenwirkungen, insbesondere der Immunabwehrreaktion (Zytokinfreisetzungssyndrom) sollten laut Fachinformation Ärzte eine Hospitalisierung während der ersten zehn Tage nach der Infusion in Betracht ziehen (1). Für die Kostenberechnung wird daher eine zehntägige stationäre Aufnahme angenommen.

Anders als bei der Infusion der Stammzellen bei einer SZT gibt es keine passenden OPS- Codes oder DRGs zur Abrechnung. Auch hierfür wurde von der DGHO ein Antrag beim DIMDI gestellt (2). Entsprechend dem OPS-Vorschlag wurden neue Codes für die Transfusion von Leukozyten in dem vorläufigen OPS-Katalog 2019 ergänzt (3):

8-802 Transfusion von Leukozyten

8-802.2 Lymphozyten, 1-5 TE

.24 Mit tumorspezifischer In-vitro-Aufbereitung, mit gentechnischer In-vitro-Aufbereitung inkl.: CAR-T-Zellen

8-802.3 Lymphozyten, mehr als 5 TE

.34 Mit tumorspezifischer In-vitro-Aufbereitung, mit gentechnischer In-vitro-Aufbereitung inkl.: CAR-T-Zellen

Im Rahmen des Vorschlagsverfahrens im DIMDI liegen endgültige Entscheidungen zu OPS-Vorschlägen voraussichtlich Anfang November 2018 vor (4). Die neuen OPS-Codes und ggf. definierte DRG-Zuordnungen würden dann ab 1. Januar 2019 gelten.

Anders als bei der Leukapherese können die DRGs für die Stammzelltransfusion für Tisagenlecleucel nicht annähernd verwendet werden. Die anfallenden Kosten, auf denen Erlöse und Verweildauern der DRG basieren, werden zu stark abweichen, da sich eine Stammzelltransplantation und die damit assoziierten möglichen Nebenwirkungen von der Gabe von Tisagenlecleucel sehr unterscheiden.

- Bei Verwendung des ICD-10 Codes (C91.00) als Hauptdiagnose, ohne Kodierung eines OPS, wird die Basis-DRG R63 ausgelöst. Ohne Komplikationen fällt folgende DRG an: R63H: Andere akute Leukämie ohne Dialyse, ohne Sepsis, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne äußerst schwere CC.
 - Erlös: 3.529,71 Euro. (bei Bundesbasisfallwert von 2018).
 - Mittlere Verweildauer: 4,6 Tage.
 - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 9 Tage (Zuschlag ab Tag 10).

Unter der Annahme, dass Patienten zirka zehn Tage stationär aufgenommen werden, wäre die obere Grenzverweildauer der R63H um einen Tag überschritten ($10 - 9 = 1$). Der Zuschlag

wird auf Basis der Bewertungsrelation eines Zuschlags für R63H (0,222) wie folgt berechnet (6):

- Bundesbasisfallwert 2018 (3.467,30 Euro) × Bewertungsrelation (0,222) × Überschrittene Tage (1) = 769,74 Euro.

Somit betragen die Kosten für die lymphozytendepletierende Chemotherapie zzgl. der Kosten für die Infusion (exklusive der Kosten von Tisagenlecleucel) 4.798,71 Euro (445,36 + 53,90 + 3.529,71+ 769,74).

Möglichkeit 2: LC und Infusion in einem stationären Aufenthalt

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollte laut Fachinformation zwei bis 14 Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel durchgeführt werden. Falls Patienten in einem Aufenthalt LC und Infusion bekommen, werden sie kurz vor der Infusion aufgenommen. Für die Abschätzung der Kosten wird angenommen, dass Patienten im Schnitt bis zu sieben Tage vor Infusion stationär aufgenommen werden und einschließlich der Zeit für die Gabe von Tisagenlecleucel im Krankenhaus verbleiben. Nach der Infusion sollten sich Patienten laut Fachinformation mindestens bis vier Wochen in der Nähe des Krankenhauses aufhalten. Auf Grund der möglichen Nebenwirkungen, insbesondere der Immunabwehrreaktion (Zytokinfreisetzungssyndrom), sollten laut Fachinformation Ärzte eine Hospitalisierung während der ersten zehn Tage nach der Infusion in Betracht ziehen (1). Für die Kostenberechnung wird daher eine zehntägige stationäre Aufnahme angenommen. Es wird demnach angenommen, dass Patienten sieben Tage vor Infusion stationär aufgenommen werden und bis zehn Tage nach Infusion (insgesamt 17 Tage) stationär verbleiben.

Bei Verwendung des ICD-10 Codes (C91.00) als Hauptdiagnose, sowie Kodierung eines der nachfolgenden OPS, wird die Basis-DRG R63 ausgelöst:

- 8-543.41: Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie: 4 Tage: 1 Medikament.
- 8-543.21: Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie: 2 Tage: 1 Medikament.

Ohne Komplikationen fällt folgende DRG an:

- R63H: Andere akute Leukämie ohne Dialyse, ohne Sepsis, ohne Agranulozytose, ohne Portimplantation, ohne äußerst schwere CC.
 - Erlös: 3.529,71 Euro (bei Bundesbasisfallwert von 2018).
 - Mittlere Verweildauer: 4,6 Tage.
 - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 9 Tage (Zuschlag ab Tag 10).

Als Verweildauer der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten werden sieben Tage vor Infusion plus zehn Tage nach Infusion angenommen (insgesamt 17 Tage). Somit wäre die obere Grenzverweildauer um acht Tage überschritten ($17 - 9 = 8$). Der Erlöszuschlag wird auf Basis der Bewertungsrelation pro Tag der Überschreitung der oberen Grenzverweildauer für R63H (0,222) wie folgt berechnet (7):

Der Zuschlag wird auf Basis der Zuschlagsbewertungsrelation für R63H (0,222) wie folgt berechnet.

- Bundesbasisfallwert 2018 (3.467,30 Euro) \times Bewertungsrelation (0,222) \times Überschrittene Tage (8) = 6.157,92 Euro.

Somit betragen die Kosten für die lymphozytendepletierende Chemotherapie zzgl. der Kosten für die Infusion (exklusive der Kosten für Tisagenlecleucel) in einem Aufenthalt 9.687,63 Euro (3.529,71 Euro + 6.157,92 Euro).

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Tisagenlecleucel ^b	Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL	Leukapherese	3.859,10 – 14.063,37	219.968,70 – 801.612,09
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Infusion	4.798,71 – 9.687,63	273.526,47 – 552.194,91
		Paracetamol	Keine zusätzlichen Kosten	Keine zusätzlichen Kosten
		H1-Antihistaminikum	Keine zusätzlichen Kosten	Keine zusätzlichen Kosten
<p>a: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.</p> <p>b: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Tisagenlecleucel ^c	Kinder und junge Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL	Arzneimittel: 380.800 Zusatzleistungen: 8.657,81 – 23.751,00 Summe: 389.457,81 – 404.551,00	Arzneimittel: 21.705.600,00 Zusatzleistungen: 493.495,17 – 1.353.807,00 Summe: 22.199.095,17 – 23.059.407,00
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.</p> <p>c: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Da Tisagenlecleucel nur einmalig angewendet wird, sind Therapieabbrüche bei der Ermittlung der Versorgungsanteile nicht zu berücksichtigen. Als Kontraindikation ist lediglich eine bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe benannt. Ebenso soll Tisagenlecleucel nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden. Der Anteil der Patienten, auf den dies zutrifft, wird für die Ermittlung der Versorgungsanteile als vernachlässigbar betrachtet.

Tisagenlecleucel ist ein neuartiger Behandlungsansatz und die erste zugelassene Therapie dieser Art. Patienten innerhalb des relevanten Anwendungsgebiets galten mit den bisherigen

Therapiemöglichkeiten als austherapiert. Aufgrund der Neuartigkeit der Behandlung und den fehlenden Alternativen kann derzeit keine Abschätzung eines Versorgungsanteils erfolgen.

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

Aufgrund der Neuartigkeit der Therapie und den fehlenden Alternativen kann der Versorgungsanteil derzeit nicht abgeschätzt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Informationen, die für den Abschnitt 3.3 herangezogen wurden, stammen aus Fachinformationen zu Arzneimitteln, aus öffentlichen Berichten und Datenbanken. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgte gezielt und nicht systematisch.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.
2. DGHO. Änderungsvorschlag für den OPS 2019 - Etablierung eines Codes für Entnahme und Gabe von CAR-T-Zellen. 2018 [Zuletzt aktualisiert 27.03.2018; abgerufen am 14.05.2018];
Abrufbar unter: www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/vorschlaege/vorschlaege2019/259-cart-zellen.pdf.
3. DIMDI. Aktualisierungsliste zur Vorabfassung des OPS Version 2019. 2018 [Zuletzt aktualisiert 2018; abgerufen am 29.08.2018]; Abrufbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/vorabfassung2019/ops2019sy-st-aktualisierungsliste-20180810-vorab.pdf>.
4. DIMDI. Vorschlagsverfahren im DIMDI. 2018 [Zuletzt aktualisiert 21.02.2018; abgerufen am 23.05.2018]; Abrufbar unter: www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/vorschlagsverfahren/ablaufdiagramm.pdf.
5. Webgrouper des Universitätsklinikums Münster [Online-Datenbank]. 2018 [Abgerufen am 23.05.2018]. Abrufbar unter: http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=107.
6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalenkatalog 2018. 2018. Abrufbar unter: https://www.g-drg.de/content/.../version/1/.../Fallpauschalen_Katalog_2018_171124.pdf.
7. Novartis. Herleitung der Jahrestherapiekosten für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion - AWG B. 2018.
8. Lauer. Fludarabin - Lauer-Taxe (Stand 01. August 2018). 2018.
9. Lauer. Cyclophosphamid - Lauer-Taxe (Stand 01. August 2018). 2018.
10. Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. [Body measurements of children and adolescents in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2007;50(5-6):659-69. Körpermasse bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KiGGS).
11. Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2018 [Zuletzt aktualisiert 2018; abgerufen am 23.05.2018]; Abrufbar unter: www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller

Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation von Tisagenlecleucel (Kymriah®) (1) sowie dem RMP (2) bzw. den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Tisagenlecleucel (2) entnommen.

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

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

Anforderungen an die Infrastruktur

Vor der Infusion müssen mindestens vier Dosen Tocilizumab zur Anwendung beim Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) und eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Einrichtungen zur sachgerechten Aufbewahrung und Handhabung (z. B. Auftauen) müssen vorhanden sein.

Dosierung und Art der Anwendung

Kymriah ist nur zur autologen Anwendung bestimmt und darf nur intravenös angewendet werden.

Die Behandlung mit Kymriah erfolgt als eine einmalige Anwendung einer Einzeldosis.

Vor der Infusion von Kymriah wird eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen, außer die Anzahl der weißen Blutzellen liegt eine Woche vor der Kymriah-Infusion bei ≤ 1.000 Zellen/ μl . Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.

Prämedikation

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Kymriah Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H₁-Antihistaminikum zu geben. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall.

Vorbereitung für die Infusion

Bestätigung der Identität des Patienten

Vor der Infusion von Kymriah muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den maßgeblichen patientenspezifischen Angaben auf dem/den Kymriah-Infusionsbeutel(n) übereinstimmt.

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Infusionsstartzeit muss im Voraus festgelegt werden, damit mit dem Auftauen so begonnen werden kann, dass Kymriah zur Verfügung steht, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Sobald Kymriah aufgetaut ist und Raumtemperatur erreicht hat, sollte es innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

Überwachung nach der Infusion

Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen/Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und/oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen.

Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Dosierung bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg: 0,2 bis $5,0 \times 10^6$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg Körpergewicht.
- Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg: 0,1 bis $2,5 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Dosierung bei erwachsenen DLBCL-Patienten

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nachfolgend werden nur Ereignisse beschrieben, die laut RMP besondere risikominimierende Maßnahmen erfordern. Zu weiteren Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen wird auf die Fachinformation verwiesen.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Das CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet (*Abschnitt 4.8 der Fachinformation*). In nahezu allen Fällen trat das CRS einen Tag bis zehn Tage (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach drei Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des CRS lag bei sieben Tagen.

Symptome des CRS sind unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Enzephalopathie, Dyspnoe, Tachypnoe und Hypoxie. Zusätzliche Nebenwirkungen, die die Organsysteme betreffen, wurden beobachtet, darunter vorübergehende Herzinsuffizienz und Arrhythmie, Niereninsuffizienz, erhöhte Serumkonzentration von Aspartat Aminotransferase (AST), Alanin Aminotransferase (ALT) und Bilirubin. In einigen Fällen wurde im Rahmen des CRS über disseminierte intravasale Gerinnung mit niedrigen Fibrinogenspiegeln, Kapillarlecksyndrom und hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) berichtet. Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse, einschließlich Fieber, zu überwachen.

Risikofaktoren für ein schweres CRS bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL sind eine vor der Infusion bestehende hohe Tumorlast, unkontrollierte oder schnell zunehmende Tumorlast nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, aktive Infektion und früh einsetzendes Fieber oder CRS. Die Risikofaktoren zur Entstehung eines schweren CRS bei erwachsenen DLBCL-Patienten sind nicht bekannt.

Bei allen Indikationen sollte eine entsprechende prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen vorgenommen und ein vollständiger Rückgang aller bestehender Infektionen sichergestellt werden. Auch im Rahmen des CRS können Infektionen auftreten und das Risiko für ein tödlich verlaufendes Ereignis erhöhen.

Behandlung des Kymriah-assoziierten CRS

Die Behandlung des CRS erfolgt ausschließlich anhand der klinischen Ausprägung und entsprechend des in Tabelle 3-14 aufgeführten Behandlungsalgorithmus beim CRS. Bei mittelschwerem oder schwerem CRS, das auf Kymriah zurückzuführen ist, wird eine gegen IL-6 gerichtete Therapie wie Tocilizumab angewendet. Mindestens vier Dosen Tocilizumab müssen vor der Infusion von Kymriah für eine mögliche Anwendung vor Ort verfügbar sein. Kortikosteroide können in lebensbedrohlichen Notfällen angewendet werden. Nach Gabe von Tocilizumab oder Kortikosteroiden expandiert Tisagenlecleucel weiter und bleibt nach der

Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden erhalten. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten nach intensivmedizinischen Standards betreut und Maßnahmen wie eine Echokardiographie in Betracht gezogen werden. Tumornekrosefaktor-(TNF-) Antagonisten werden zur Behandlung eines Kymriah-assoziierten CRS nicht empfohlen.

Tabelle 3-18: Behandlungsalgorithmus beim CRS

CRS-Schweregrad	Behandlung
<p><i>Prodromalsyndrom:</i></p> <p>Leichtes Fieber, Müdigkeit, Anorexie</p>	<p>Beobachtung; Ausschluss einer Infektion; Gabe von Antibiotika gemäß nationaler Leitlinien, falls neutropenisch; symptomatische Unterstützung.</p>
<p><i>CRS, das eine geringe Intervention erforderlich macht – eines oder mehrere der folgenden Symptome:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – hohes Fieber – Hypoxie – leichte Hypotonie 	<p>Falls erforderlich, Gabe von Antipyretika, Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und/oder Gabe niedrigdosierter Vasopressoren.</p>
<p><i>CRS, das eine moderate bis aggressive Intervention erforderlich macht – eines oder mehrere der folgenden Symptome:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – hämodynamische Instabilität trotz intravenös gegebener Flüssigkeiten und vasopressorischer Unterstützung – zunehmende Atemnot, einschließlich pulmonaler Infiltration, erhöhtem Sauerstoffbedarf einschließlich High-Flow-Sauerstofftherapie und/oder Einsatz mechanischer Beatmung – rasche Verschlechterung des klinischen Zustands 	<ul style="list-style-type: none"> • Falls erforderlich, Gabe von hochdosierten oder multiplen Vasopressoren, Sauerstoff; mechanische Beatmung und/oder weitere unterstützende Behandlung. • Gabe von Tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Patientengewicht unter 30 kg: 12 mg/kg intravenös über 1 Stunde. - Patientengewicht ab 30 kg: 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (Höchstdosis 800 mg). <p>Falls keine klinische Verbesserung auftritt, gegebenenfalls Wiederholung der Gabe von Tocilizumab nach frühestens 8 Stunden.</p> <p>Wenn auf die zweite Dosis von Tocilizumab kein Ansprechen beobachtet wird, kann eine dritte Dosis Tocilizumab oder eine alternative Methode zur Behandlung des CRS in Betracht gezogen werden.</p> <p>Maximal können 4 Dosen Tocilizumab gegeben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei ausbleibender klinischer Verbesserung innerhalb von 12 bis 18 Stunden nach der ersten Dosis Tocilizumab oder bei einer Verschlechterung zu jedem Zeitpunkt: Gabe von 2 mg/kg Methylprednisolon als Initialdosis, danach 2 mg/kg pro Tag, solange bis keine Vasopressoren und High-Flow-Sauerstofftherapie mehr benötigt werden, danach Reduktion.

Neurologische Ereignisse

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrtheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können (*Abschnitt 4.8 der Fachinformation*). Andere Manifestationen beinhalten Krampfanfälle, Aphasie und Sprachstörungen. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von acht Wochen nach der Infusion von Kymriah auf und waren von vorübergehender Natur. Im Median betrug die Zeit bis zum Auftreten neurologischer Ereignisse sieben Tage bei B-Zell-ALL und DLBCL. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median sieben Tage bei B-Zell-ALL und zwölf Tage bei DLBCL. Neurologische Ereignisse können während des CRS, nach dem Abklingen des CRS oder bei Abwesenheit eines CRS einsetzen.

Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden. Bei einem Auftreten von neurologischen Ereignissen sollte eine sorgfältige Diagnosestellung erfolgen und es sollte eine Behandlung abhängig von der zugrundeliegenden Pathophysiologie und entsprechend dem lokalen Versorgungsstandard durchgeführt werden.

Wechselwirkungen von Tisagenlecleucel mit anderen Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Tisagenlecleucel durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen hemmen, wurde nicht untersucht. Die Gabe niedrig dosierter Steroide im Rahmen der Behandlung eines Zytokin Freisetzungssyndroms beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen stimulieren, wurde nicht untersucht und die Auswirkungen sind nicht bekannt.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach einer Behandlung mit Kymriah wurde nicht untersucht. Mindestens sechs Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur immunologischen Regeneration nach der Behandlung mit Kymriah wird die Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Gegenanzeigen (*Abschnitt 4.3 der Fachinformation*)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kymriah hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse, einschließlich verändertem Gemütszustand oder Krampfanfällen, besteht bei Patienten, die Kymriah erhalten, in den ersten acht Wochen nach der Infusion das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Kymriah ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums

Um die mit der Kymriah-Behandlung verbundenen Risiken zu minimieren, muss der Zulassungsinhaber sicherstellen, dass die Krankenhäuser und die zugehörigen Einrichtungen,

die Kymriah abgeben, entsprechend dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Abgabe (*Controlled distribution program*) besonders qualifiziert sind.

Der Zulassungsinhaber muss am Behandlungszentrum sicherstellen, dass für jeden Patienten vor der Behandlung vier Dosen Tocilizumab als Arzneimittel zur Behandlung eines CRS sofort verfügbar sind.

Kymriah wird nur an Krankenhäuser und angeschlossene Einrichtungen geliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn die an der Behandlung eines Patienten beteiligten Angehörigen der Gesundheitsberufe das Schulungsprogramm abgeschlossen haben.

Die Verfügbarkeit von Tocilizumab an allen Krankenhäusern und angeschlossenen Einrichtungen muss vom Zulassungsinhaber sichergestellt werden, bis eine zugelassene Behandlung für CRS in der EU verfügbar ist.

Schulungsprogramm

Es muss durch die zuständige Bundesoberbehörde (PEI) genehmigtes Schulungsmaterial (*Educational Material*) zur Verfügung gestellt werden. Dieses beinhaltet ein Training für Angehörige der Gesundheitsberufe, eine Checkliste zum Empfang, zur Lagerung und zur Vorbereitung der Infusion von Kymriah, einen Leitfaden für Patienten und eine Patienten-Notfallkarte.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in Tabelle 3-19 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind, entsprechend der Vorgaben, dem RMP entnommen (2). Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechende Zitate eingefügt.

Tabelle 3-19: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> siehe Ausführungen in 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Zytokin-Freisetzungssyndrom: Sehr häufig.</p> <p><u>Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS):</u> In den noch laufenden klinischen Studien mit pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL (N = 75) wurde bei 77 % der Patienten (47 % vom Grad 3 oder Grad 4) über ein CRS berichtet. Innerhalb von 30 Tagen nach der Infusion von Kymriah gab es zwei Todesfälle: Ein Patient verstarb mit CRS und progredienter Leukämie und der zweite Patient wies ein abklingendes CRS mit abdominellem Kompartmentsyndrom, Koagulopathie und Nierenversagen auf, als es zum Tod durch eine intrakranielle Blutung kam.</p> <p>In der noch andauernden klinischen Studie mit DLBCL-Patienten (N = 111) wurde bei 58 % der Patienten (22 % vom Grad 3 oder Grad 4) über ein CRS berichtet.</p> <p>CRS wurde entsprechend der Penn-Skalen wie folgt gewichtet: Grad 1: leichte Reaktionen, die z. B. eine unterstützenden Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die z. B. eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hochdosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.</p>	<p>Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>)</p> <p>Trainingsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe, Leitfaden für Patienten und Patienten-Notfallkarte</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3, 4 und 5	
Infektionen	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Infektionen und febrile Neutropenie:</u> Bei Patienten mit einer aktiven, unkontrollierten Infektion sollte die Behandlung mit Kymriah erst nach dem Abklingen der Infektion eingeleitet werden. Abhängig vom Ausmaß der vorangegangenen Immunsuppression sollte vor der Infusion von Kymriah die Infektionsprophylaxe gemäß den Standardleitlinien erfolgen.</p> <p>Bei Patienten traten nach der Infusion von Kymriah häufig schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktisch Antibiotika angewendet werden und Kontrolluntersuchungen sollten vor und während der Behandlung mit Kymriah erfolgen. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig bestehenden CRS erschweren.</p> <p>Bei Patienten wurde nach der Infusion von Kymriah häufig eine febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), die mit einem CRS einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Situation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.</p> <p>Bei Patienten, bei denen unter Kymriah eine komplette Remission erreicht wurde, können die resultierenden niedrigen Immunglobulinspiegel das Infektionsrisiko erhöhen. In Abhängigkeit vom Alter und den spezifischen Leitlinien sollte auf Anzeichen und Symptome von Infektionen geachtet werden.</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Infektionen: Sehr häufig.</p> <p><u>Febrile Neutropenie und Infektionen</u> Bei 36 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL und bei 15 % der DLBCL-Patienten wurde eine schwere febrile Neutropenie (Grad 3 oder Grad 4) beobachtet. Informationen zur Behandlung der febrilen Neutropenie vor und nach der Infusion von Kymriah sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation zu finden.</p> <p>Nach der Infusion von Kymriah traten bei 44 % der Patienten mit B-Zell-ALL schwere Infektionen (Grad 3 und höher) auf, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 65 % (nicht näher spezifiziert 49 %, viral 32 %, bakteriell 24 % und mykotisch 15 %) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Innerhalb von acht Wochen nach der Infusion von Kymriah kam es bei 43 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.</p> <p>Bei 32 % der DLBCL-Patienten traten schwere Infektionen (Grad 3 und höher) auf, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Die Gesamtinzidenz (alle Grade) betrug 54 % (nicht näher spezifiziert 44 %, bakteriell 10 %, mykotisch 10 % und viral 8 %) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Innerhalb von acht Wochen kam es bei 34 % der Patienten zu einer Infektion jeglicher Art.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3, 4 und 5</p>	
Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> siehe Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokuments.</p>	<p>Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>)</p> <p>Trainingsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe, Leitfaden für Patienten und Patienten-Notfallkarte</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.7 der Fachinformation (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Neurologische Ereignisse: Häufig bis sehr häufig.</p> <p><u>Neurologische Nebenwirkungen</u> Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von acht Wochen nach der Infusion auf und waren von vorübergehender Natur. Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL kam es innerhalb von acht Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 40 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder Grad 4 bei 13 %). Bei DLBCL-Patienten kam es innerhalb von acht Wochen nach der Infusion von Kymriah bei 21 % der Patienten zu Manifestationen von Enzephalopathie und/oder Delirium (Grad 3 oder Grad 4 bei 12 %).</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3, 4 und 5</p>	
Tumor-Lyse-Syndrom	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Tumor-Lyse-Syndrom</u> Ein Tumor-Lyse-Syndrom (TLS), das einen schweren Verlauf nehmen kann, wurde gelegentlich beobachtet. Zur Verringerung des Risikos des TLS sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast vor der Infusion von Kymriah Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht werden und bei einem Auftreten entsprechend den Standardleitlinien behandelt werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> TLS: Häufig.</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3, 4 und 5	
Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammaglobulinämie / Hypogammaglobulinämie	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.6 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Hypogammaglobulinämie</u> Hypogammaglobulinämie und Agammaglobulinämie können bei Patienten auftreten, bei denen es nach der Infusion von Kymriah zu einer kompletten Remission kommt. Nach der Behandlung mit Kymriah sollten die Immunglobulinspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit niedrigen Immunglobulinspiegeln sollten je nach Alter und Leitlinien präventive Maßnahmen, wie Vorbeugung von Infektionen, Antibiotikaphylaxe und Immunglobulin-Ersatztherapie, getroffen werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Kymriah das Potenzial besitzt über die Plazenta auf den Fötus übertragen zu werden und beim Fötus Toxizitäten, einschließlich B-Lymphozytenmangel, verursachen kann. Die Anwendung von Kymriah während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.</p> <p>Schwangere sollten über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit Kymriah sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, ist die Untersuchung der Immunglobulinspiegel angezeigt.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p><u>Hypogammaglobulinämie</u> Hypogammaglobulinämie (dazu gehören verringerte Immunglobuline, verringertes Immunglobulin A im Blut, verringertes Immunglobulin G im Blut, verringertes</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Immunglobulin M im Blut, häufig variable Immundefizienz): Sehr häufig.</p> <p>Hypogammaglobulinämie wurde bei 47 % der Patienten mit r/r ALL und bei 14 % der Patienten mit r/r DLBCL, die mit Kymriah behandelt wurden, gemeldet.</p> <p>Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, sollten die Immunglobulinspiegel gemessen werden.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3, 4 und 5</p>	
<p>Hämatopoetische Zytopenien, die länger als 28 Tage anhielten</p>	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Länger anhaltende Zytopenien</u></p> <p>Nach der Infusion von Kymriah kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sollten gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Bei der Mehrheit der Patienten, die nach der Behandlung mit Kymriah an Tag 28 Zytopenien aufwiesen, verringerte sich der Schweregrad innerhalb von drei Monaten nach der Behandlung auf Grad 2 oder darunter. Eine länger anhaltende Neutropenie geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Während der ersten drei Wochen nach der Infusion von Kymriah oder während eines noch bestehenden Zytokin Freisetzungssyndroms wird die Gabe von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere von Granulozyten Monozyten Kolonie stimulierenden Faktoren (GM-CSF), die das Potenzial besitzen, Symptome eines CRS zu verschlechtern, nicht empfohlen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p><u>Länger anhaltende Zytopenien</u></p> <p>Zytopenien treten unter der Therapie mit Kymriah sehr häufig auf.</p> <p>Bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL wurden basierend auf Laborbefunden</p>	<p>Keine weiteren Maßnahmen</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Zytopenien vom Grad 3 und Grad 4 berichtet, die länger als 28 Tage anhielten, darunter Leukopenie (55 %), Neutropenie (53 %), Lymphopenie (43 %), Thrombozytopenie (41 %) und Anämie (12 %).</p> <p>Bei erwachsenen DLBCL-Patienten wurden basierend auf Laborbefunden Zytopenien vom Grad 3 und Grad 4 berichtet, die länger als 28 Tage anhielten, darunter Thrombozytopenie (41 %), Lymphopenie (28 %), Neutropenie (24 %), Leukopenie (21 %) und Anämie (14 %).</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3, 4 und 5</p>	
Wichtige potenzielle Risiken		
Zerebrales Ödem	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> Patienten sollten hinsichtlich neurologischer Ereignisse überwacht werden. Bei einem Auftreten von neurologischen Ereignissen sollte eine sorgfältige Diagnosestellung erfolgen und es sollte eine Behandlung abhängig von der zugrundeliegenden Pathophysiologie und entsprechend dem lokalen Versorgungsstandard durchgeführt werden.</p> <p><u>Abschnitt 4.7 der Fachinformation (Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Zerebrale Blutungen (mit Berichten über Folgen eines sekundären zerebralen Ödems): Häufig.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3, 4 und 5</p>	Keine weiteren Maßnahmen
Entstehung replikationsfähiger Lentiviren	Keine Routinemaßnahmen	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo/Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 5.3</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Sekundäre Malignome</u> Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, können sekundäre Malignome oder ein Rezidiv ihres Krebses entwickeln. Sie sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.</p> <p><u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u></p> <p><u>Kanzerogenität und Mutagenität</u> In vitro-Expansionsstudien mit CAR-positiven T-Zellen (Kymriah) von gesunden Spendern und Patienten zeigten keine Hinweise auf eine Transformation und/oder Immortalisierung von T-Zellen. <i>In-vivo</i>-Studien an immunsupprimierten Mäusen ergaben keine Anzeichen eines anomalen Zellwachstums oder Anzeichen einer klonalen Zellexpansion innerhalb von 7 Monaten, was dem Zeitraum entspricht, der bei Modellen mit immunsupprimierten Mäusen den längsten aussagekräftigen Beobachtungszeitraum darstellt. Eine Genomanalyse der Insertionsstelle des lentiviralen Vektors wurde bei Kymriah-Produkten von 14 verschiedenen Spendern (12 Patienten und 2 gesunde Probanden) durchgeführt. Es wurden keine Hinweise gefunden, die auf eine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene oder ein bevorzugtes Wachstum von Zellen mit entsprechenden Insertionsstellen aufweisen.</p>	Keine weiteren Maßnahmen
Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung	Keine Routinemaßnahmen	Keine weiteren Maßnahmen
Hämatologische Erkrankungen (inkl. aplastische Anämie und Knochenmarkversagen)	Keine Routinemaßnahmen	Keine weiteren Maßnahmen
Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion	Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> Wegen der Risiken bei einer Behandlung mit Kymriah sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn für einen Patienten eine der folgenden Bedingungen zutrifft: - Aktive Graft versus Host Reaktion (GvHD).</p> <p><u>Vorherige Knochenmarktransplantation</u> Bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben, wird empfohlen, Kymriah frühestens 4 Monate danach zu geben, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Kymriah eine Verschlimmerung der GvHD eintreten kann Die Leukapherese zur Herstellung von Kymriah sollte frühestens 12 Wochen nach einer allogenen SZT erfolgen.</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Graft versus Host Reaktion: Häufig</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3, 4 und 5</p>	
Übertragung von Infektionserregern	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>HBV Reaktivierung</u> Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann es zu einer Reaktivierung von HBV kommen, die in manchen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führt. Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.</p> <p><u>Abschnitt 6.3 der Fachinformation (Dauer der Haltbarkeit)</u> Anleitung, dass Tisagenlecleucel innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden sollte.</p> <p><u>Abschnitt 6.4 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung)</u> Anleitungen zur Lagerung und zum Transport</p> <p><u>Abschnitt 6.5 der Fachinformation (Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation)</u> Informationen zum Infusionsbeutel</p> <p><u>Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung)</u> Anleitung, dass Tisagenlecleucel möglicherweise infektiös ist und dass das medizinische Fachpersonal beim Umgang, bei der Verabreichung, bei der Aufbewahrung und bei der Beseitigung Vorsichtsmaßnahmen treffen sollten.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 5 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p>	
Verminderung der Lebensfähigkeit des Zellprodukts durch unsachgemäßen Umgang	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 6.3 der Fachinformation (Dauer der Haltbarkeit)</u> Anleitung, dass Tisagenlecleucel innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden sollte.</p> <p><u>Abschnitt 6.4 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung)</u> Anleitungen zur Lagerung und zum Transport</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 6.5 der Fachinformation (Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation)</u> Informationen zum Infusionsbeutel</p> <p><u>Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung)</u> Anleitung, dass Tisagenlecleucel möglicherweise infektiös ist und dass das medizinisches Fachpersonal beim Umgang, bei der Verabreichung, bei der Aufbewahrung und bei der Beseitigung Vorsichtsmaßnahmen treffen sollten.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 3 und 5 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p>	
Fehlende Informationen		
Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.6 und 5.3</p> <p><u>Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</u></p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter / Verhütung bei Männern und Frauen</u> Vor Behandlungsbeginn mit Kymriah muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden. Informationen über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütung bei Patienten, die eine lymphozyten-depletierende Chemotherapie erhalten, finden Sie in den Fachinformationen der verwendeten lymphozytendpletierenden Chemotherapeutika. Die Expositionsdaten reichen nicht aus, um eine Empfehlung zur Dauer der Verhütung nach der Behandlung mit Kymriah abzugeben.</p> <p><u>Schwangerschaft</u> Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kymriah bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit Kymriah durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei Schwangeren zu einer Schädigung des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Anwendung von Kymriah während der Schwangerschaft und bei Frauen im</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.</p> <p>Schwangere sollten über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit Kymriah sollte mit dem behandelnden Arzt besprochen werden. Bei Schwangeren, die Kymriah erhalten haben, kann es zu einer Hypogammaglobulinämie kommen. Bei Neugeborenen von Müttern, die mit Kymriah behandelt worden sind, ist die Untersuchung der Immunglobulinspiegel angezeigt.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Kymriah-Zellen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sollten über das mögliche Risiko für den gestillten Säugling aufgeklärt werden.</p> <p>Nach der Anwendung von Kymriah sollte das Stillen mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Kymriah auf die Fertilität vor. Die Auswirkung von Kymriah auf die männliche oder weibliche Fertilität wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.</p> <p><u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u></p> <p><u>Reproduktionstoxizität</u></p> <p>Präklinische Sicherheitsstudien zur Reproduktion wurden mangels adäquater Tiermodelle nicht durchgeführt.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 5</p>	
Anwendung bei Patienten mit HBV/HCV/HIV	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 6.6</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>HBV-Reaktivierung</u></p> <p>Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann es zu einer Reaktivierung von HBV kommen, was in manchen Fällen zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und Tod führt. Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV. Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.</p> <p><u>Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen</u></p> <p>Da der zur Herstellung von Kymriah verwendete lentivirale Vektor und HIV kurze Abschnitte an identischer genetischer Information aufweisen, können einige kommerzielle zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests (Nucleic acid test, NAT) zu einem falsch positiven Ergebnis führen.</p> <p><u>Abschnitt 6.6 der Fachinformation (Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung)</u></p> <p>Anleitung, dass Tisagenlecleucel möglicherweise infektiös ist und dass das medizinische Fachpersonal beim Umgang, bei der Verabreichung, bei der Aufbewahrung und bei der Beseitigung Vorsichtsmaßnahmen treffen sollten.</p> <p>Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 5 und Informationen für medizinisches Fachpersonal</p>	
Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNSBeteiligung der malignen Erkrankung	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4 und 5.1</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p><u>Leukämie oder Lymphom mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)</u></p> <p>Bei Patienten mit aktiver ZNS-Leukämie und aktivem ZNS-Lymphom liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Anwendung von Kymriah vor. Daher ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Kymriah bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.</p> <p><u>Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Pharmakodynamische Eigenschaften)</u></p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Leukämiepatienten mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)</u></p> <p>Von den 4 Patienten mit Leukämie mit Befall des ZNS (d. h. ZNS-3), die in die Studie B2101J eingeschlossen wurden, entwickelten drei ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Grad 2 bis Grad 4) und vorübergehende neurologische Anomalien (Grad 1 bis Grad 3), welche innerhalb von ein bis drei Monaten nach der Infusion zurückgingen. Ein Patient verstarb wegen Fortschreitens der Erkrankung und die anderen drei Patienten hatten ein CR oder ein CRi und sind 1,5 bis 2 Jahre nach der Infusion noch am Leben.</p>	
Langzeitsicherheit	Keine Routinemaßnahmen	Keine weiteren Maßnahmen
Immunogenität	<p>Aufnahme in die Fachinformation in Abschnitt 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p><u>Immunogenität</u></p> <p>In klinischen Studien wurde die humorale Immunogenität von Tisagenlecleucel bestimmt, indem das Serum vor und nach der Anwendung auf Antikörper hin untersucht wurde, die gegen den murinen CAR19 gerichtet (anti-mCAR19) sind. Die Mehrheit der Patienten zeigte vor der Anwendung ein positives Ergebnis hinsichtlich anti-mCAR19-Antikörper und zwar sowohl bei pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL-Patienten (B2202 und B2205J; 84,6 %) als auch bei erwachsenen DLBCL-Patienten (C2201; 91,4 %).</p> <p>Durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper wurden bei 34,6 % der pädiatrischen und jungen erwachsenen ALL- und bei 5% der erwachsenen DLBCL-Patienten nachgewiesen. Vorbestehende und durch die Behandlung induzierte anti-mCAR19-Antikörper hatten weder eine Auswirkung auf das klinische Ansprechen noch einen Einfluss auf die Expansion und Persistenz von Tisagenlecleucel. Es gibt keine Hinweise, dass das Vorhandensein vorbestehender und durch die Behandlung induzierter anti-mCAR19-Antikörper die Sicherheit oder Wirksamkeit von Kymriah beeinflusst.</p> <p>Eine T-Zell-Immunantwort wurde bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL und erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nicht beobachtet.</p>	Keine weiteren Maßnahmen

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Laut Fachinformation darf Tisagenlecleucel nur von Ärzten angewendet werden, die über Erfahrung mit immunsupprimierten Patienten verfügen und in der Anwendung von Kymriah und der Behandlung von Patienten, die Kymriah erhalten, geschult wurden (1). Um die im RMP festgelegten Anforderungen optimal umzusetzen und die qualitätsgesicherte Anwendung von Tisagenlecleucel zu gewährleisten, sollte die Therapie in einer ersten Phase (oder für die erste Zeit nach Markteinführung) nur Zentren, die bereits hinlängliche Behandlungserfahrung mit Patienten in der Indikation (r/r pedALL und r/r DLBCL) besitzen, zur Verfügung werden. Da die Schritte von Leukapherese bis zur Infusion ähnlich zu einer alloSZT ablaufen und einen ähnlichen koordinativen Aufwand in der interdisziplinären Zusammenarbeit am Zentrum mit sich bringen, sollten Zentren, die Tisagenlecleucel anwenden, bereits Erfahrung mit alloSZT haben. Weiterhin sind Zentren, die regelmäßig alloSZT durchführen und in frühen klinischen Studien aktiv Patienten behandeln, im Umgang mit seltenen und schwerwiegenden Nebenwirkungen erfahren und somit in der Lage, mit diesem neuartigen Therapieansatz und den möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen, effektiv umzugehen. Dieser Ansatz wird in der ersten Phase nach Zulassung erforderlich sein bis weitere Erfahrungen im Umgang mit CAR-T-Therapien und damit einhergehenden Nebenwirkungen gewonnen wurden.

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Anwendung von Tisagenlecleucel wurden der Fachinformation von Kymriah entnommen (1). Zusätzliche Angaben entstammen dem RMP bzw. dem CHMP AR zu Kymriah (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report zu Tisagenlecleucel (Kymriah®) [VERTRAULICH]. 2018.