

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren
mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer
akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*

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

Stand: 30.09.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	73
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Ansprechkriterien während der ALL-Therapie	16
Tabelle 3-2: Ansprechraten und medianes Überleben bisheriger Therapien bei der r/r ALL..	22
Tabelle 3-3: Inzidenz (Fallzahlen) der ALL (C91.0) für Patienten ≥ 15 Jahre in Deutschland (Berichtsjahre 2014-2018).....	28
Tabelle 3-4: 1-Jahresprävalenz (Fallzahlen) der ALL (C91.0) für Patienten ≥ 18 Jahre in Deutschland (Berichtsjahre 2014-2018).....	28
Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahl) der ALL für Patienten ≥ 15 Jahre nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland (Durchschnitt der Berichtsjahre 2014-2018).....	29
Tabelle 3-6: 1-Jahresprävalenz (Fallzahlen) der ALL für Patienten ≥ 18 Jahre nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland (Durchschnitt der Berichtsjahre 2014-2018)	30
Tabelle 3-7: Inzidenz der ALL bei Patienten ≥ 18 Jahre in Deutschland (2014-2018) und Angaben zur jährlichen und durchschnittlichen Veränderung der Fallzahlen	32
Tabelle 3-8: Veränderung der Inzidenz der ALL bei Patienten ≥ 18 Jahre in Deutschland in den kommenden fünf Jahren.	33
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-10: Inzidenz (Fallzahlen) der ALL (C91.0) für Patienten ≥ 26 Jahre in Deutschland (Berichtsjahre 2014-2018).....	35
Tabelle 3-11: Ableitung der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung und in der GKV in Deutschland.....	37
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-19: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion	55
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	56

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	57
Tabelle 3-22: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS.....	66
Tabelle 3-23: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS	68
Tabelle 3-24: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	75
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Brexu-Cel in der Zielpopulation.....	75
Tabelle 3-26: Pharmakovigilanzplan	76
Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung	77
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Darstellung der Hämatopoese (Blutbildung)	14
Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach allo SZT bei ALL-Patienten in der Erstlinie und bei r/r ALL.....	24
Abbildung 3-3: Inzidenz (Fallzahl) der ALL für Patienten ≥ 15 Jahre nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland pro 100.000 Einwohner (Durchschnitt der Berichtsjahre 2014-2018)	29
Abbildung 3-4: 1-Jahresprävalenz (Fallzahl) der ALL für Patienten ≥ 18 Jahre nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland (Durchschnitt der Berichtsjahre 2014-2018)	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
AFF1	AF4/FMR2 Family Member 1
ALL	Akute lymphatische Leukämie
Allo SZT	Allogene Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
Ara-C	Cytarabin
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCR	Breakpoint Cluster Region
bid	Zweimal täglich
Brexu-Cel	Brexucabtagen-Autoleucel
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CAT	Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies)
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CRh	Vollständiges Ansprechen mit partieller hämatologischer Regeneration
CRi	Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Remission
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
FDA	Food and Drug Administration
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
GvHD	Graft versus Host Disease
HBV	Hepatitis-B Virus
HCV	Hepatitis-C Virus
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision)
IL	Interleukin
INN	Internationaler Freiname (International Nonproprietary Name)
IU	International Unit
InO	Inotuzumab Ozogamicin
KMT2A	Lysine Methyltransferase 2A
KOF	Körperoberfläche
MAH	Zulassungsinhaber (Marketing Authorisation Holder)
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NE	Nicht erreicht
NRM	Nicht-rezidivbedingte Mortalitätsrate (Non-Relapse Mortality)
n.z.	Nicht zutreffend
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
Ph+/Ph- ALL	Philadelphia Chromosom positive/negative ALL

Abkürzung	Bedeutung
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PSUR	Periodic Safety Update Report
r/r	Rezidiert/refraktär
RCR	Replikationskompetente Retroviren (Replication-Competent Retrovirus)
RFS	Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival)
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RT-PCR	Real-Time Polymerase Chain Reaction
SGB	Sozialgesetzbuch
sid	Einmal täglich
SLL	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma)
STROSA	Standardized Reporting of Secondary Data Analyses
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TLS	Tumorlysesyndrom
TNF	Tumornekrosefaktor
VOD	Venenverschlusskrankheit (Veno-Occlusive Disease)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Zulassung für Tecartus® erfolgte bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) unter dem internationalen Freinamen (International Nonproprietary Name, INN) „Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen“. Unter diesem INN wurde auch das vorangegangene Nutzenbewertungsverfahren zu Tecartus in der Indikation

Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) durchgeführt. Um die Lesbarkeit zu gewährleisten wurde im dazu eingereichten Dossier ersatzweise der Entwicklungscode „KTE-X19“ verwendet. Zwischenzeitlich wurde am 03. April 2022 auch der Wirkstoffname "Brexucabtagen-Autoleucel" von der WHO offiziell als empfohlener INN veröffentlicht [1], sodass im Folgenden nur noch dessen Kurzform "Brexu-Cel" verwendet wird. Es handelt sich bei allen drei Bezeichnungen (Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen, KTE-X19, Brexu-Cel) um Synonyme.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Brexu-Cel lautet „Tecartus® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)“ [2].

Brexu-Cel wurde für die Indikation ALL als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die EMA ausgewiesen [3]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [4].

Der Zusatznutzen von Brexu-Cel gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens (unter Angabe der Aussagekraft) ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2) [5].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 11. Juni 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-092) stattgefunden. Als zVT wurde eine „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des molekular-zytogenetischen Subtyps der B-ALL, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs, des Alters und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation“ bestimmt [6]. Da es sich bei Brexu-Cel um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand der Zulassungsstudie ZUMA-3 und der retrospektiven Analyse SCHOLAR-3. Ein Vergleich mit der zVT wird nicht verlangt.

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

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben im Abschnitt 3.1 beruhen auf öffentlich zugänglichen Quellen (VerfO des G-BA, Fachinformation von Brexu-Cel, Orphan Designations der EMA) sowie der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem 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. World Health Organization (WHO). INN Recommended List 87. 2022. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/m/item/inn-rl-87>. [Zugriff am: 28.06.2022]
2. European Medicines Agency (EMA). Tecartus[®]: EPAR - Product information (SMPC). 2022.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/20/2344-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-peripheral-blood-t-cells-cd4-cd8-selected/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-cultured_en.pdf. [Zugriff am: 25.08.2022]
4. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for type II variation application - Tecartus (autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and

- CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured). Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 2022.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 17. August 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf. [Zugriff am: 25.08.2022]
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-092. KTE-X19 zur Behandlung der B-Vorläuferzell ALL. 2021.

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.

Einleitung

Die ALL (ICD-10-Code C91.00) ist eine schnell fortschreitende, maligne Erkrankung lymphatischer Zellen [1, 2]. In 75% der ALL-Fälle bei Erwachsenen ist die B-Zellreihe betroffen, wobei je nach Differenzierungsgrad der Zellen weiter unterschieden wird in die B-Vorläufer-ALL (pro-B, common-, prä-B) oder die reifzellige B-ALL [3]. Insgesamt ist die ALL eine seltene Erkrankung und macht nur 6% aller Leukämien aus, wobei die Inzidenz stark altersabhängig ist und Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (1,4:1,0) [3, 4]. Allgemein wird die ALL vor allem als eine pädiatrische Erkrankung wahrgenommen, da die höchsten Inzidenzen im Alter von <5 Jahren festgestellt werden [4]. Gemäß der Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) zur ALL steigen die Patientenzahlen erst ab einem Alter von 50 Jahren erneut an, mit einem Peak bei Patienten >80 Jahren [3]. Da die Krankheit sehr aggressiv ist und schnell fortschreitet, erfordert sie eine sofortige Behandlung nach Diagnose. Der Therapieanspruch ist kurativ, wobei Kinder eine größere Erfolgsrate aufweisen als Erwachsene [3].

Ätiologie und Pathogenese

Die ALL ist eine Erkrankung des Knochenmarks bzw. der Hämatopoese. Knochenmark-Stammzellen differenzieren sich zunächst in myeloische und lymphatische Vorläuferzellen und später in die verschiedenen Arten reifer Blutzellen: Erythrozyten, Leukozyten (Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten) und Thrombozyten (Abbildung 3-1) [5]. Dieser Prozess unterliegt normalerweise einer strikten Regulationen, welche aber bei der ALL gestört ist [6]. Dadurch kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen. Diese leukämischen Blasten sind nicht in der Lage sich weiter zu differenzieren und verdrängen das normale blutbildende Knochenmark, was zu einer Abnahme an funktionellen Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten führt [3, 6].

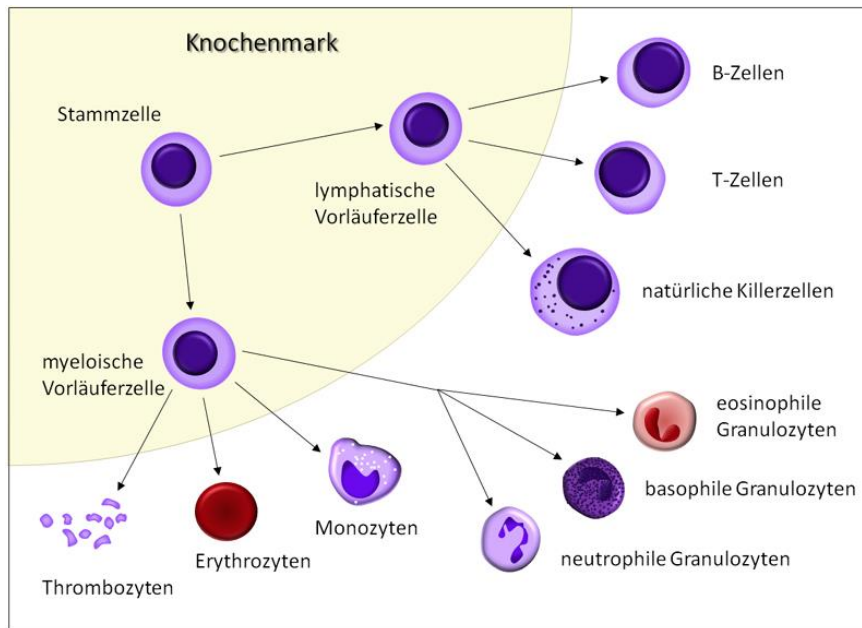


Abbildung 3-1: Darstellung der Hämatopoese (Blutbildung)

Quelle: [5]

Genauere pathogenetische Ursachen der ALL sind in der überwiegenden Anzahl der Fälle unbekannt. Dennoch können in einer kleinen Anzahl an Patienten gewisse endogene und exogene Risikofaktoren mit der ALL in Verbindung gebracht werden: Zum Beispiel können Strahlenbelastungen oder chemische Expositionen Chromosomenschäden auslösen und die Entstehung einer ALL begünstigen [3]. Bei genetischen Syndromen wie z. B. Ataxia teleangiectasia mit Defekten in den DNA-Reparaturmechanismen oder Trisomie 21 (Down-Syndrom) ist das Risiko einer ALL-Entwicklung ebenfalls erhöht [3, 7, 8]. Zudem ist das Erkrankungsrisiko erhöht, wenn bei Verwandten ersten Grades schon hämatologische Malignitäten aufgetreten sind (z. B. bei Zwillingen) [9]. Des Weiteren wurden akute Leukämien auch als Sekundärneoplasien nach Chemotherapie oder nach einer Strahlentherapie beobachtet [3].

Generell können bei Patienten mit ALL mehrere genetische Veränderungen identifiziert werden. Hierzu gehören numerische Aberrationen, bei denen B-Zellen eine geringere (Hypodiploidie) oder höhere (Hyperdiploidie) Chromosomenzahl als normal aufweisen, aber auch strukturelle Aberrationen, wie chromosomale Translokationen [1, 10].

Einer der prominentesten zytogenetischen ALL-Subtypen bei Erwachsenen ist die Philadelphia-Chromosom-positive (Ph⁺) ALL, die durch die Translokation t(9;22) ausgelöst wird [3, 11]. Das Resultat ist die Expression des Breakpoint Cluster Region (BCR)- Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog (ABL) Proteins mit erhöhter Tyrosinkinaseaktivität, welches eine gesteigerte Zellproliferation zur Konsequenz hat. Da diese Translokation den größten negativen Einfluss auf Prognose und Behandlung der Erkrankung hat, ist im Rahmen der Diagnosestellung eine zytogenetische Untersuchung auf das BCR-ABL-Fusionsgen Standard [3, 11].

Eine weitere leukämische Entität ist die Philadelphia-Chromosom-ähnliche (Ph-like) ALL [12]. Das Genexpressionsprofil ähnelt dem der Ph+ ALL, allerdings ohne Nachweis eines BCR-ABL-Rearrangements. In 90% der Fälle von Ph-like ALL finden sich ebenfalls Kinase-aktivierende Aberrationen [1, 3, 11].

Symptomatik

Die klinische Präsentation von Patienten mit ALL ist meist unspezifisch und kann eine Kombination aus konstitutionellen Symptomen und Anzeichen eines Knochenmarkversagens (z. B. Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie) umfassen [1]. Im Krankheitsverlauf dringen leukämische Zellen schnell in das Blut ein und breiten sich oft auf das retikulo-endotheliale System (Leber, Milz und Lymphknoten) und andere extramedulläre Lokalisationen, einschließlich des zentralen Nervensystems (ZNS), aus. Zu den häufigen ALL-Symptomen gehören Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß (zusammenfassend als B-Symptome bezeichnet), leichte Blutungen oder Blutergüsse, Müdigkeit, Dyspnoe (Atemnot), Schwindel, Schwäche, Gelenk- oder Knochenschmerzen und häufige Infektionen [3, 11, 13]. Die Beteiligung extramedullärer Lokalisationen kann zudem zur Entwicklung zusätzlicher Manifestationen wie Lymphadenopathie (geschwollene Lymphknoten), Splenomegalie (Vergrößerung der Milz) und Hepatomegalie (Vergrößerung der Leber) führen. Eine Beteiligung des ZNS zum Zeitpunkt der Diagnose tritt bei 5-8% der Patienten mit ALL auf und äußert sich am häufigsten als Hirnnervendefizite oder Meningismus [1].

Diagnostik

Zu Beginn der Diagnosestellung ist eine Knochenmarkaspiration die gängige Praxis, um das Aussehen, die Eigenschaften und die Anzahl der Knochenmarkzellen zu begutachten (Zytomorphologie, Immunphänotypisierung) und die Zellen auf Veränderungen des Erbguts zu untersuchen (Molekulargenetik, Zytogenetik und Molekularzytogenetik) [10, 14]. Das Knochenmark sollte $\geq 20\%$ Lymphoblasten enthalten, um das Vorliegen einer ALL zu bestätigen [3, 11, 13]. Anhand der Ergebnisse der Analysen kann zwischen einer AML, B-Zell-ALL, T-Zell-ALL und akuter Leukämie unklarer Linienzuordnung unterschieden werden [10]. Bei einigen Patienten, insbesondere solchen mit massiver Infiltration oder Fibrose des Knochenmarks, ist eine Knochenmarkaspiration jedoch meist unzureichend (Punctio Sicca). In diesem Fall muss eine Stanzbiopsie erfolgen und ggf. zusätzlich die Diagnostik mit Blasten aus dem peripheren Blut durchgeführt werden. [3, 10, 11]. Zudem wird bei Diagnosestellung einer ALL standardmäßig eine Lumbalpunktion durchgeführt um eine Beteiligung des ZNS auszuschließen [1, 3, 10, 11]. Darüber hinaus wird eine durchflusszytometrische Analyse oder molekulare Charakterisierung der leukämischen Klone zu Beginn der Behandlung durchgeführt, um die spätere Analyse der minimalen Resterkrankung (MRD) zu ermöglichen [10].

Definitionen und Verlaufskontrolle

Die Therapie der ALL hat als primäres Ziel die Induktion und Aufrechterhaltung einer kompletten Remission (CR) als Voraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Patienten. Die CR ist definiert als ein Blastenanteil im Knochenmark von $< 5\%$ [3, 15]. Im Blut sind dabei keine Blasten mehr detektierbar und das Blutbild hat sich mit einer

Thrombozytenzahl von $\geq 100.000/\mu\text{l}$ und einer Neutrophilenzahl von $\geq 1.000/\mu\text{l}$ erholt [15]. Davon zu unterscheiden ist die CR mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (CRi) und die CR mit partieller hämatologischer Regeneration (CRh), bei der die Normwerte für die Thrombozyten- und/oder Neutrophilenzahl noch nicht wieder erreicht wurden (Tabelle 3-1) [15, 16]. Patienten, die weder eine CR, noch eine CRi oder CRh erreichen, werden als primär refraktär bezeichnet [15].

Neben den zytologischen Untersuchungen zur CR-Bestimmung werden zur Verlaufskontrolle auch Analysen der MRD durchgeführt. Eine MRD-Bestimmung kann entweder mittels Durchflusszytometrie erfolgen oder anhand von molekularbiologischen Methoden, die auf dem Nachweis leukämiespezifischer Fusionstranskripte sowie B- oder T-Zell-Rezeptor-Rearrangements basieren. Die Sensitivität dieser Methoden liegt bei $\leq 10^{-4}$, was dem Nachweis von einer Leukämie-Zelle in 10.000 normalen Knochenmarkzellen entspricht. Eine MRD-Negativität liegt vor, wenn bei Patienten in hämatologischer CR mit diesen Methoden keine leukämischen Zellen nachgewiesen werden können (Tabelle 3-1) [3, 17].

Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Ansprechkriterien während der ALL-Therapie

Ansprechen	Ansprechkriterien	Sensitivität Detektion	Nachweis des Ansprechens
CR	Im Knochenmark: • $\leq 5\%$ Blasten detektierbar Im Blut: • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{l}$ • Neutrophile $\geq 1.000/\mu\text{l}$ Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung	$\geq 10^{-2}$ Blasten	• Mikroskopische Detektion der Blasten im Knochenmark • Differentialblutbild

Ansprechen	Ansprechkriterien	Sensitivität Detektion	Nachweis des Ansprechens
CRi	Im Knochenmark: • ≤5% Blasten detektierbar Im Blut: • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten ≥100.000/μl oder • Neutrophile ≥1000/μl Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung	≥10 ⁻² Blasten	• Mikroskopische Detektion der Blasten im Knochenmark • Differentialblutbild
CRh	Im Knochenmark: • ≤5% Blasten detektierbar Im Blut: • keine Blasten detektierbar • Thrombozyten ≥50.000/μl • Neutrophile ≥ 500/μl Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung	≥10 ⁻² Blasten	• Mikroskopische Detektion der Blasten im Knochenmark • Differentialblutbild
MRD-Negativität	Im Knochenmark: • ≤0,01% Blasten detektierbar Normales Blutbild Kein Vorliegen einer extramedullären Erkrankung	≤10 ⁻⁴ Blasten	• Durchflusszytometrie und/oder RT-PCR
ALL: Akute lymphatische Leukämie; CR: Komplette hämatologische Remission; CRi: Komplette hämatologische Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; CRh: Komplette hämatologische Remission mit partieller hämatologischer Regeneration; MRD: Minimale Resterkrankung; RT-PCR: Real Time-Polymerase Chain Reaction Quellen: [3, 15, 16]			

Diagnostik im Rezidiv

Patienten, bei denen die Erkrankung nach zunächst erfolgreicher Therapie erneut auftritt, werden als rezidiert bezeichnet. Ein Rezidiv liegt vor wenn nach vorheriger CR im Knochenmark mehr als 5% Blasten nachgewiesen werden oder wenn isolierte extramedulläre Manifestationen neu auftreten [18]. Durch die konsequente Bestimmung der MRD ist es in den letzten Jahren immer häufiger gelungen, ein Ansteigen der Leukämielast zu identifizieren, bevor es zu einem zytologischen Rezidiv kommt. Dadurch kann eine erneute Behandlung bereits bei Feststellung eines solchen molekularen Rezidivs erfolgen [3].

Da in die weiteren Therapieentscheidungen viele Faktoren einbezogen werden müssen, sollte im Rezidiv die initiale Diagnostik wiederholt werden. Dabei werden erneut mögliche therapeutische Zielstrukturen identifiziert, z. B. Oberflächenmarker wie CD19 oder molekulare Aberrationen wie das Philadelphia-Chromosom, MRD-Marker bestätigt und gegebenenfalls weitere Untersuchungen zur molekularen Charakterisierung, z. B. Gensequenzierung, veranlasst [3]. Das primäre Ziel der Behandlung eines Rezidivs ist das Erreichen einer CR zur Stabilisierung des Patienten und als Voraussetzung für eine allogene Stammzelltransplantation (allo SZT) bei individueller Eignung und Spenderverfügbarkeit [3]. Die prognostische Bedeutung einer MRD ist zwar nach einem Rezidiv weniger klar, als in der Erstlinientherapie, in der Regel wird aber auch im Rezidiv eine CR, möglichst mit MRD-Negativität, angestrebt [3, 19].

Prognostische Faktoren

Die Prognosefaktoren bei der ALL des Erwachsenen unterscheiden sich zwischen der neu aufgetretenen ALL und der rezidierten oder refraktären (r/r) ALL. Im Folgenden werden lediglich die prognostischen Faktoren der r/r ALL dargestellt, basierend auf den Ergebnissen einer retrospektiven Studie der GMALL mit mehr als 500 Patienten im ersten Rezidiv [20].

Als wichtiger prognostischer Faktor wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Rezidivs identifiziert, wobei Patienten mit frühen Rezidiven eine ungünstigere Prognose aufweisen, als solche mit einem Spätrezidiv [3, 20]. Für die Unterscheidung zwischen Früh- und Spätrezidiv gibt es unterschiedliche Definitionen. Während in klinischen Studien häufig ein Zeitraum von der initialen CR bis zum Auftreten eines Rezidivs von <12 Monaten vs. >12 Monaten verwendet wird, finden sich in internationalen Leitlinien Schwellenwerte von 18 Monaten, 24 Monaten oder bis zu 36 Monaten, entweder gemessen von der initialen CR oder von der ersten Diagnose bis zum Rezidiv [11, 15, 16, 21-23]. Die DGHO definiert für das Frührezidiv einen Schwellenwert von 18 Monaten Remissionsdauer [3].

Neben dem Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs ist außerdem das Ansprechen auf die Salvagetherapie entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf. Frührezidivierende Patienten zeigen dabei signifikant schlechtere Ansprechraten als Patienten mit Spätrezidiv. Die Ansprechraten nehmen zudem mit jeder weiteren Therapielinie ab, was einhergeht mit geringeren Überlebensraten [3, 20, 24].

Auch das Alter spielt eine Rolle für den weiteren Verlauf der Erkrankung. So nimmt das Ansprechen auf Standardtherapien, sowie das Überleben, signifikant mit dem Alter ab, welches

vor allem auf die reduzierte Intensität der Chemotherapien sowie die damit assoziierten Toxizitäten zurückzuführen ist [3, 20, 25]. Des Weiteren kommen mit ansteigendem Alter immer weniger Patienten für eine Stammzelltransplantation als bisher einzige kurative Option infrage, was die Prognose für dieser Patienten weiter verschlechtert [25]. In der GMALL-Studie, die erwachsenen Patienten mit rezidivierter ALL einschloss, war von den Patienten, die keine Stammzelltransplantation erhielten, nach einem Jahr kein Patient mehr am Leben, während noch fast 40% der Patienten mit Stammzelltransplantation am Leben waren [20]. Somit stellt auch die Durchführung einer Stammzelltransplantation einen wichtigen prognostischen Faktor der r/r ALL dar.

Charakterisierung der Zielpopulation

Brexu-Cel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die ALL ist eine schnell fortschreitende maligne Erkrankung lymphatischer Zellen. Die Behandlung hängt von der Art der ALL, dem Alter bei der Diagnose und anderen Faktoren ab. Das Anwendungsgebiet von Brexu-Cel umfasst die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL. Obwohl bei erwachsenen Patienten in der Erstlinie hohe Raten kompletter Remissionen (complete remission, CR) erzielt werden können, erleidet ein relevanter Anteil der Patienten einen Rückfall. Diese vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf und haben nur noch geringe Chancen auf eine Heilung [26-28].

Therapiemöglichkeiten

Die Therapie der ALL bei Erwachsenen folgt in Deutschland keinem genau definierten Behandlungsalgorithmus. Grundsätzlich hängt die Therapieentscheidung von verschiedenen Faktoren wie Subtyp, Dauer der ersten Remission, Alter, Spenderverfügbarkeit, verfügbare Zielstrukturen, Therapiephase oder Befallsmuster ab. Während in der Erstlinientherapie der ALL hauptsächlich Polychemotherapie-Regime zur Induktion einer Remission eingesetzt werden, spielen diese in der Rezidivtherapie kaum noch eine Rolle; stattdessen werden überwiegend zielgerichtete Therapien eingesetzt. Hierbei ist das Hauptziel der Therapie das erneute Erreichen einer CR, idealerweise einer MRD-Negativität, an die sich bei individueller Eignung des Patienten und Verfügbarkeit eines passenden Spenders eine allo SZT anschließen sollte. Das Erreichen einer CR ist von sehr großer Bedeutung für die Stabilisierung des Patienten und stellt die Voraussetzung für eine allo SZT dar [3, 11].

Beim Auftreten eines Spätrezidivs kann eine Re-Induktion mit einem Standard-Induktionsschema verwendet werden. Jedoch zeigen vor allem bei Frührezidiven die Standardchemotherapien signifikant schlechtere Ergebnisse als beispielsweise Immuntherapien und werden daher kaum noch eingesetzt. Allgemein sollte beim Auftreten eines frühen Rezidivs oder bei refraktären Patienten sofort die Verfügbarkeit von Studien mit neuen Wirkstoffen geprüft werden [3, 11]. Internationale Studien zeigten eine gute Wirksamkeit von Immuntherapien wie Blinatumomab (gegen CD19 gerichteter Antikörper) oder Inotuzumab Ozogamicin (anti-CD22 Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, im Folgenden InO) [3, 21, 29].

Patienten mit rezidivierter Ph+ ALL sollten erneut einen Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI) erhalten. Während in der Erstlinie in Deutschland standardmäßig Imatinib eingesetzt wird, kommt im Rezidiv ein Wechsel zu Dasatinib oder Ponatinib (bei T315I-Mutation) infrage. Dabei sollten die TKI nach Möglichkeit in Kombination mit einer Polychemotherapie

eingesetzt werden [3, 11]. Mittlerweile stehen nach TKI-Versagen als alternative Therapieansätze auch die Wirkstoffe Blinatumomab und Inotuzumab zur Verfügung, für die in klinischen Studien bei Ph+ r/r ALL-Patienten eine zu Ph-negativen (Ph-) Patienten vergleichbare Wirksamkeit gezeigt wurde [3, 29, 30].

Sowohl für Ph- als auch für Ph+ ALL-Patienten ist zudem die Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapie Tisa-Cel zugelassen, allerdings nur für Patienten bis einschließlich 25 Jahre, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet für Brexu-Cel nicht umfasst sind [31].

Limitationen aktueller Therapieoptionen

Grundsätzlich bestehen unter den aktuellen Therapien für die r/r ALL zwei wesentliche Limitationen: Fehlendes kuratives Potenzial und/oder ausgeprägte Nebenwirkungen der Therapien.

Während die Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung ein hohes Maß an Remission herbeiführen kann (schätzungsweise 85-90% CR auf der Grundlage von zulassungsrelevanten klinischen Studien), sind die Remissionsraten bei der Salvage-Chemotherapie niedrig: weniger als ein Fünftel der Patienten erreicht eine CR [1, 24]. Grundsätzlich wurde durch die Einführung von neuen Immuntherapien die Prognose bei der Behandlung der r/r ALL bei Erwachsenen verbessert: Blinatumomab und InO haben die CR/CRi-Rate im Vergleich zur traditionellen Salvage-Chemotherapie erhöht (Tabelle 3-2) [16, 29]. Dennoch erreichten diese Behandlungen in ihren Zulassungsstudien (TOWER und INO-VATE) nur marginale Verbesserungen der medianen Überlebenszeit von 1-3 Monaten gegenüber bisherigen Standardchemotherapien (Tabelle 3-2) [16, 22]. Die Überlebenserwartung bei Patienten mit weiteren Rezidiven nimmt dabei weiterhin stetig ab. [32, 33]. Ein langfristiges Überleben bzw. eine Heilung können bisher nur in Verbindung mit einer nachfolgenden konsolidierenden allo SZT erreicht werden, weshalb Blinatumomab und InO vorrangig als Bridging-Therapie eingesetzt werden [22, 34]. Dies wird deutlich wenn man die mediane Überlebensdauer in den Studien TOWER und INOVATE mit einer Zensurierung zum Zeitpunkt der nachfolgenden allo SZT betrachtet. Die mediane Überlebensdauer ist hier noch niedriger als die nicht zensierten Werte, die in Tabelle 3-2 dargestellt sind [22, 33].

Tabelle 3-2: Ansprechraten und medianes Überleben bisheriger Therapien bei der r/r ALL

Study ID	ALL-Status	Intervention	Ansprechen CR/CRi oder CR/CRh oder CR/CRi/CRh (%)	Median OS, Monate (95% KI)
TOWER NCT02013167; Dombret 2019 [33]	Ph-negative r/r ALL	Chemotherapie	Salvage 1: 36,5 % Salvage 2+: 14,4 %	Salvage 1: 5,5 (3,7 – 9,0) Salvage 2+ 3,0 (2,1 – 4,0)
		Blinatumomab	Salvage 1: 51,0% Salvage 2+: 39,5%	Salvage 1: 11,1 (8,2-NE) Salvage 2+: 5,1 (3,2 – 7,1)
INO-VATE NCT01564784; Jabbour 2020 [32]	Ph-negative und -positive r/r ALL nach Versagen von mindestens einem TKI	Chemotherapie	Salvage 1: 28,4% Salvage 2+: 35,6%	Salvage 1: 6,9 (4,7–8,8) Salvage 2+: 5,2 (3,6–9,1)
		Inotuzumab	Salvage 1: 78,4% Salvage 2+: 67,7%	Salvage 1: 8,6 (6,1–10,3) Salvage 2+: 7,0 (4,2–9,2)
NCT01564784 & NCT01363297 Stock 2021 [35]	Ph-positive r/r ALL	Inotuzumab (Study 1022)	72,7%	8,7 (3,6 – 14,1)
		Inotuzumab (Study 1010)	56,3%	7,4 (4,3 – 11,3)
NCT01363297 DeAngelo 2017 [36]	Ph-negative und -positive r/r ALL nach Versagen von mindestens einem TKI	Inotuzumab	68%	7,4 (5,7-9,2)
ALCANTARA NCT02000427; Martinelli 2021 [37]	Ph-positive r/r ALL refraktär auf mindestens einen TKI	Blinatumomab	35,6%	9,0 (5,7-13,5)
NCT02412306 Kiyoi 2020 [38]	Ph-negative r/r ALL	Blinatumomab	30,7%	NE (7,4-NE)
NCT01209286 & NCT01466179 Topp 2021 [39]	Ph-negative r/r ALL	Blinatumomab	47,5%	7,5 (5,5-8,5)
Ottman 2002 [40]	Ph-positive r/r ALL	Imatinib	29%	4,9 (4,1-7,1)
Ottman 2007 [41]	Ph-positive r/r ALL	Dasatinib	42%	--

Study ID	ALL-Status	Intervention	Ansprechen CR/CRi oder CR/CRh oder CR/CRi/CRh (%)	Median OS, Monate (95% KI)
NCT00123487 Lilly 2010 [42]	Ph-positive r/r ALL	Dasatinib (140 mg sid)	55%	6,5 (4,6-9,8)
		Dasatinib (70 mg bid)	43%	9,1 (4,8-13,2)
PACE NCT01207440 Cortes 2018 [43]	Ph-positive r/r ALL	Ponatinib	41%	--

ALL: Akute lymphatische Leukämie; bid: Zweimal täglich; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRh: Vollständiges Ansprechen mit partieller hämatologischer Regeneration; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Remission; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); Ph+/Ph-ALL: Philadelphia Chromosom positive/negative ALL, , r/r: Rezidiert oder refraktär; sid: Einmal täglich; TKI: Tyrosinkinase Inhibitor

Bezüglich der Therapie mit Blinatumomab ist zu beachten, dass bei Patienten mit einem hohen Blastenanteil im Knochenmark ($\geq 50\%$) deutlich geringere Ansprechraten erreicht werden als bei Patienten mit einem niedrigeren Blastenanteil [16]. Diese Limitation kann dazu führen, dass bei Patienten mit hohem Blastenanteil eine alternative Therapie eingesetzt werden muss um ein Ansprechen zu erreichen. Eine weitere Einschränkung stellen die unter Blinatumomab auftretenden Neurotoxizitäten (z. B. Enzephalopathie, Orientierungslosigkeit, Sprachstörungen) dar, da diese insbesondere bei älteren Patienten häufig mit einem hohen Schweregrad auftreten und einen Abbruch der Therapie erforderlich machen können [21].

Begrenzend bei der Therapie mit InO ist das vermehrte Auftreten einer hepatischen Venenverschlusskrankheit (Veno-Occlusive Disease, VOD) als überlappende Komplikation der allo SZT [22, 44]. Das klinische Bild der VOD ist gekennzeichnet durch eine schmerzhafte Vergrößerung der Leber, Gelbsucht (Ikterus), Gewichtszunahme und Ödeme. Neben einer Leberinsuffizienz tritt häufig auch eine Störung der Nierenfunktion auf und in schweren Fällen kommt es zum Multiorganversagen, was mit einer Mortalitätsrate von bis zu 90% einhergeht [45, 46].

Bei der Behandlung von r/r ALL-Patienten mit Ph+-Erkrankung mit TKI spielen die auftretenden Nebenwirkungen eine eher untergeordnete Rolle, allerdings ist das Ansprechen auf eine sequenzielle TKI-Behandlung aufgrund einer erworbenen TKI-Resistenz meist nur von kurzer Dauer [47]. In Studien mit TKI \pm Chemotherapie bei Erwachsenen mit r/r Ph+ ALL werden CR-Raten von $\leq 50\%$ berichtet, und die mediane Überlebenszeit beträgt maximal 9,1 Monate (Tabelle 3-2) [40-42, 48, 49].

Die einzige bisher verfügbare potenziell kurative Option für erwachsene Patienten mit r/r ALL stellt die allo SZT dar. Ihr Einsatz wird jedoch dadurch begrenzt, dass eine CR als Voraussetzung erreicht werden sollte. Zwar kann eine allo SZT auch ohne Erreichen einer CR

durchgeführt werden, hier sind die Erfolgsaussichten allerdings deutlich schlechter [50, 51]. Obwohl durch die mittlerweile guten CR-Raten, die mit neueren Therapien wie Blinatumomab und InO erreicht werden, die Voraussetzungen für eine erfolgreiche allo SZT zunehmend häufiger gegeben ist, kommen viele Patienten aufgrund von hohem Alter, schlechtem Gesundheitszustand, Komorbiditäten oder Spenderproblemen für diese potenziell kurative Therapie nicht infrage [1, 52, 53]. Zudem muss der potenzielle Nutzen der allo SZT gegen die erheblichen Risiken abgewogen werden, zu denen möglicherweise tödliche Nebenwirkungen wie Graft versus Host Disease (GvHD), schwere Infektionen und VOD gehören [54, 55]. Die nicht-rezidivbedingte Mortalitätsrate (Non-Relapse Mortality, NRM) nach zwei Jahren beträgt etwa 20-35%, wobei die Todesfälle am häufigsten auf GvHD oder Infektionen zurückzuführen sind [55]. Als Langzeitnebenwirkungen treten außerdem chronische GvHD, sekundäre Tumorerkrankungen, Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion), Bronchiolitis obliterans (Entzündung und Obstruktion der Bronchiolen), kardiovaskuläre Erkrankungen oder avaskuläre Nekrose (Knochennekrose) auf. Diese können auch Jahre bis Jahrzehnte nach der Transplantation noch anhalten bzw. neu auftreten [56].

Zudem führt eine allo SZT häufig nicht zu einer Heilung, und die 5-Jahres-Überlebensraten von r/r ALL-Patienten sind mit unter 20% immer noch sehr niedrig, im Vergleich zu etwa 50% bei ALL-Patienten mit einer allo SZT in der Erstlinienbehandlung (siehe Abbildung 3-2) [50, 57].

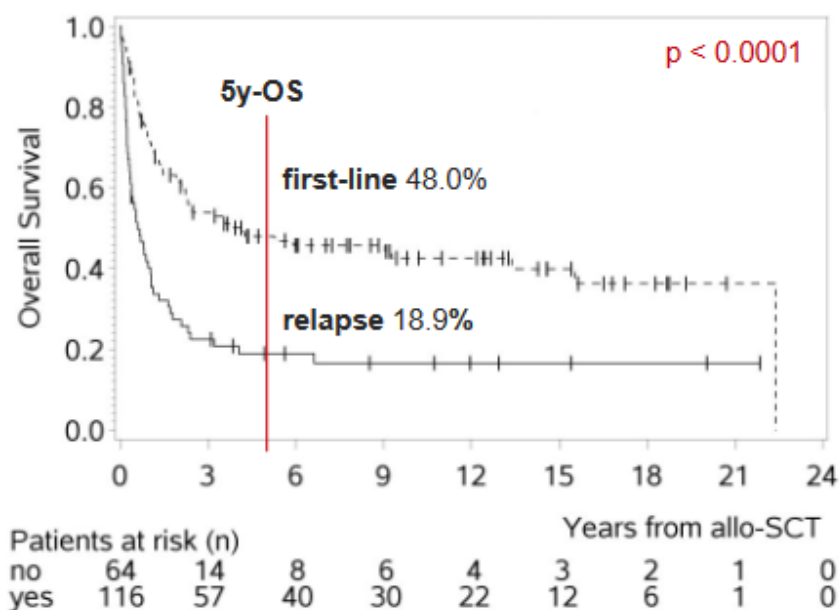


Abbildung 3-2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach allo SZT bei ALL-Patienten in der Erstlinie und bei r/r ALL

ALL: Akute lymphatische Leukämie; Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); r/r: rezidiert/refraktär

Quelle: [50]

Insgesamt beträgt das geschätzte mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) erwachsener r/r ALL-Patienten nicht mehr als ein Jahr. So wird in Zulassungsstudien, die den Einsatz von Salvage-Chemotherapie oder zielgerichteten Behandlungen (wenn möglich mit allo SZT-Konsolidierung) untersuchten, ein medianes OS von 4-9 Monaten über alle Behandlungslinien und Patientensubtypen hinweg berichtet [16, 24, 29, 48, 49]. Die Einführung der CAR-T-Zell-Therapie in die Behandlung der r/r ALL hat das Potenzial, die Prognose stark zu verbessern. Brexu-Cel ist die erste und bisher einzige CAR-T-Zelltherapie, die für Patienten mit r/r ALL ab einem Alter von 26 Jahren zugelassen ist [58].

Therapeutischer Bedarf

Trotz deutlicher Fortschritte in der Behandlung erwachsener Patienten mit r/r ALL und der Zulassung mehrerer neuer Therapieoptionen in den letzten Jahren, handelt es sich immer noch um eine in den meisten Fällen tödlich verlaufende Erkrankung. Obwohl die Remissionsraten bei neu diagnostizierten erwachsenen Patienten mit Standard-Induktionsschemata bei über 80% liegen, erleiden 30-60% dieser Patienten einen Rückfall [59, 60]. Die Behandlung von Patienten mit r/r ALL stellt im Verlauf eine zunehmende Herausforderung dar. Die Therapiewahl ist neben dem Gesundheitszustand und Komorbiditäten der Patienten abhängig von der zuvor erhaltenen Primärtherapie und der initialen Remissionsdauer [3, 11]. Insbesondere Patienten mit einem frühen Progress nach der Erstlinie weisen eine sehr schlechte Prognose auf [3, 25, 61]. Generell verschlechtert sich die Prognose für r/r ALL Patienten mit jeder zusätzlichen Therapielinie. Zwar konnten durch die Einführung von Blinatumomab und InO das therapeutische Ansprechen gesteigert werden, jedoch sind die Dauer der Remission und des Gesamtüberleben weiterhin eher niedrig [32, 33]. Zudem nehmen die zunächst guten Ansprechraten dieser zielgerichteten Therapien mit jedem Rezidiv weiter ab, wobei Frührezidive und primär refraktäre Patienten eine besonders schlechte Prognose haben [3, 20, 24]. Da das durchschnittliche Alter erwachsener r/r ALL-Patienten bei 40-50 Jahren liegt, wird zudem ihre Lebenserwartung durch die Erkrankung drastisch reduziert [16, 29, 62, 63]. Auch die Lebensqualität der Patienten ist aufgrund des aggressiven Charakters der Erkrankung stark beeinträchtigt. Erwachsene ALL-Patienten gehören zu den Krebspatienten mit den niedrigsten Werten bei Erhebungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die auch deutlich unter den EU5-Bevölkerungsnormen liegen [64-66].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz der jüngsten Fortschritte in der Therapie die r/r ALL eine schwer zu behandelnde Erkrankung bleibt und die Prognose für erwachsene Patienten weiterhin schlecht ist, insbesondere bei höherem Alter sowie für diejenigen, die refraktär sind, ein frühes Rezidiv erleiden, auf Salvagetherapien nicht ansprechen und/oder nicht für eine kurative Stammzelltransplantation infrage kommen [3, 20]. Wirksame neue Behandlungsmethoden werden dringend benötigt, um die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern und gleichzeitig ihre Lebensqualität zu erhalten.

Bedarfsdeckung durch Brexu-Cel

Die autologe CAR-T-Zell-Therapie Brexu-Cel stellt für die Behandlung von Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL einen neuen Therapieansatz dar, der sich von den etablierten Therapien

deutlich unterscheidet. Dies gilt sowohl hinsichtlich des Wirkmechanismus als auch in Bezug auf die Effektivität der Behandlung bei Patienten mit r/r ALL.

Die neuartige Technologie der CAR-T-Zellen wird bereits erfolgreich zur Behandlung maligner Lymphome eingesetzt. Die CAR-T-Zell-Therapie mit Brexu-Cel ist für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor einschließen, zugelassen [58].

Mit Brexu-Cel steht somit eine neuartige Therapieoption für erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL zur Verfügung. In der nutzenbewertungsrelevanten Population der Studie ZUMA-3 (Patienten ab 26 Jahren) betrug das mediane OS 23,1 Monate, ein Wert, der mit den etablierten Chemotherapieregimen und neueren zielgerichteten Therapien bisher nicht erreicht werden konnte. Zudem erreichten 41,1% der Patienten eine CR. Diese Ergebnisse sind besonders eindrücklich, wenn in Betracht gezogen wird, dass die Hälfte der Patienten (47%) bereits mindestens drei vorhergehende Therapielinien erhalten hatte.

Im Vergleich zur allo SZT kommen für die CAR-T-Zell Therapie mit Brexu-Cel auch noch Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand infrage. Auch die Chemosensitivität der Patienten stellt für die CAR-T-Zell Therapie einen weniger limitierenden Faktor dar. Unter anderem muss vor der Gabe von CAR-T-Zellen keine CR erreicht werden und somit ist auch keine stark belastende Hochdosis-Chemotherapie zur vollständigen Eliminierung von Tumorzellen notwendig, die für viele Patienten aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht mehr infrage kommt. Die 3-tägige Konditionierung vor einer CAR-T-Zelltherapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid ist in der Regel auch bei Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand gut durchführbar und dient der Reduzierung körpereigener Immunzellen, sodass günstige Bedingungen für die Expansion der infundierten CAR-T-Zellen geschaffen werden [23]. Zudem sind die unter CAR-T-Zell-Therapien am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (Zytokinfreisetzungssyndrom [Cytokine Release Syndrome, CRS], Neurotoxizität) in der Regel nur transient und vollständig reversibel [67]. Eine allogene Stammzelltransplantation kann dagegen mit langfristig anhaltenden Nebenwirkungen wie chronischer GvHD verbunden sein, die sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken [68].

Darüber hinaus besteht ein weiterer Vorteil der CAR-T-Zell-Therapie in ihrer einmaligen Gabe: Während Chemotherapien grundsätzlich mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden sind und auch die zielgerichteten Therapien über einen längeren Zeitraum gegeben werden müssen, wird Brexu-Cel ebenso wie die anderen bisher zugelassenen CAR-T-Zell-Therapien in der Regel nur einmalig verabreicht.

Für ALL-Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung stellt Brexu-Cel somit eine neue, vielversprechende Therapieoption dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Inzidenz und Prävalenz der ALL in Deutschland

Eine exakte Bestimmung aller erwachsenen ALL-Patienten in Deutschland ist aufgrund der dezentralen Erfassung von Krebserkrankungen in den Landeskrebsregistern derzeit nur unzureichend möglich. Um trotz dieser Limitationen eine möglichst valide und für den deutschen Versorgungskontext repräsentative Schätzung zu präsentieren, wurde beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch Institut (RKI) eine Sonderauswertung zur ALL (C91.0) beauftragt. Angefragt wurde die 1- und die 5-Jahres Prävalenz sowie die Inzidenz (Fallzahlen) der ALL in Deutschland [69].

Im Folgenden werden Schätzungen zur Inzidenz und 1-Jahresprävalenz der ALL aus dieser Sonderauswertung berichtet. Es liegen Angaben zur Inzidenz ab einem Altern von 15 Jahren sowie Angaben zur Prävalenz ab einem Alter von 18 Jahren vor. Die 5-Jahresprävalenz wurde vom RKI auf der Grundlage der inzidenten ALL Fälle hochgerechnet, allerdings konnte aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht auf die im ZfKD etablierte Methode der 5-Jahres Prävalenzschätzung aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten (nach Alter, Geschlecht, Lokalisation und Kalenderjahr) aus ausgewählten Referenz-Regionen zurückgegriffen werden. Die 5-Jahresprävalenzen sind daher lediglich eine Hochrechnung auf Grundlage der gezählten inzidenten Fälle der ICD-10 Viersteller. Aufgrund dieser methodischen Limitationen sind die Angaben zur 5-Jahresprävalenz mit großen Unsicherheiten behaftet und werden daher nicht weiter berichtet [69]. Insgesamt bleibt abschließend festzuhalten, dass alle hier berichteten Schätzungen Unsicherheiten aufweisen.

In den nachfolgenden Tabellen werden gerundete Zahlen dargestellt, im Dokument zu den epidemiologischen Berechnungen [70] wird jedoch nicht mit gerundeten Zahlen gerechnet, daher können kleinere Abweichungen in den berichteten Zahlen entstehen .

In Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4 werden die Daten aus der Sonderauswertung des RKI zur Inzidenz und 1-Jahresprävalenz der ALL (C91.0) für die fünf aktuellsten, verfügbaren Kalenderjahre 2014-2018 berichtet [70].

Tabelle 3-3: Inzidenz (Fallzahlen) der ALL (C91.0) für Patienten ≥ 15 Jahre in Deutschland (Berichtsjahre 2014-2018)

Inzidenz (Fallzahlen) C91.0 ALL Patienten ≥ 15 Jahre	
Berichtsjahr	Inzidenz^a
2014	613
2015	618
2016	598
2017	602
2018	537
Durchschnitt (2014-2018)	594
a: Alle Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt. ALL: Akute lymphatische Leukämie Quelle: [70]	

Daten aus der Sonderauswertung des RKI bezüglich der Inzidenz ergaben für die Berichtsjahre 2014-2018 eine durchschnittliche Inzidenz der ALL von 594 (537-618) Patienten ≥ 15 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland [70].

Tabelle 3-4: 1-Jahresprävalenz (Fallzahlen) der ALL (C91.0) für Patienten ≥ 18 Jahre in Deutschland (Berichtsjahre 2014-2018)

1-Jahresprävalenz (Fallzahlen) C91.0 ALL Patienten ≥ 18 Jahre	
Berichtsjahr	1-Jahresprävalenz^a
2014	434
2015	423
2016	421
2017	408
2018	379
Durchschnitt (2014-2018)	413
a: Alle Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt. ALL: Akute lymphatische Leukämie Quelle: [70]	

Daten aus der Sonderauswertung des RKI bezüglich der 1-Jahresprävalenz ergaben für die Berichtsjahre 2014-2018 eine durchschnittliche 1-Jahresprävalenz der ALL von 413 (379-434) Patienten ≥ 18 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland [70].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz der ALL in Deutschland

Die Inzidenz der ALL ist stark altersabhängig, mit einem absoluten Häufigkeitsgipfel im Kindesalter unter 5 Jahren. Im Erwachsenenalter ist gemäß der Leitlinie der DGHO zur ALL ein Anstieg ab einem Alter von 50 Jahren zu beobachten, und ein zweiter Häufigkeitsgipfel bei Patienten über 80 Jahre. Männer sind dabei insgesamt etwas häufiger betroffen als Frauen (1,4:1,0) [3, 4].

Diese in der Literatur berichteten alters- und geschlechtsspezifischen Unterschiede sind auch in den Daten aus der Sonderauswertung des RKI für die Jahre 2014 - 2018 in Tabelle 3-5 und Abbildung 3-3 ersichtlich.

Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahl) der ALL für Patienten ≥ 15 Jahre nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland (Durchschnitt der Berichtsjahre 2014-2018)

Berichtsjahre: 2014-2018															
Altersgruppen (Jahre)															
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+
Frauen	93	49	68	73	41	58	68	93	82	109	112	138	109	94	97
Männer	196	140	106	88	97	77	94	117	121	117	112	113	165	78	60
Gesamt	290	189	175	161	137	135	163	210	204	226	224	252	274	172	157

ALL: Akute lymphatische Leukämie
Quelle: [70]

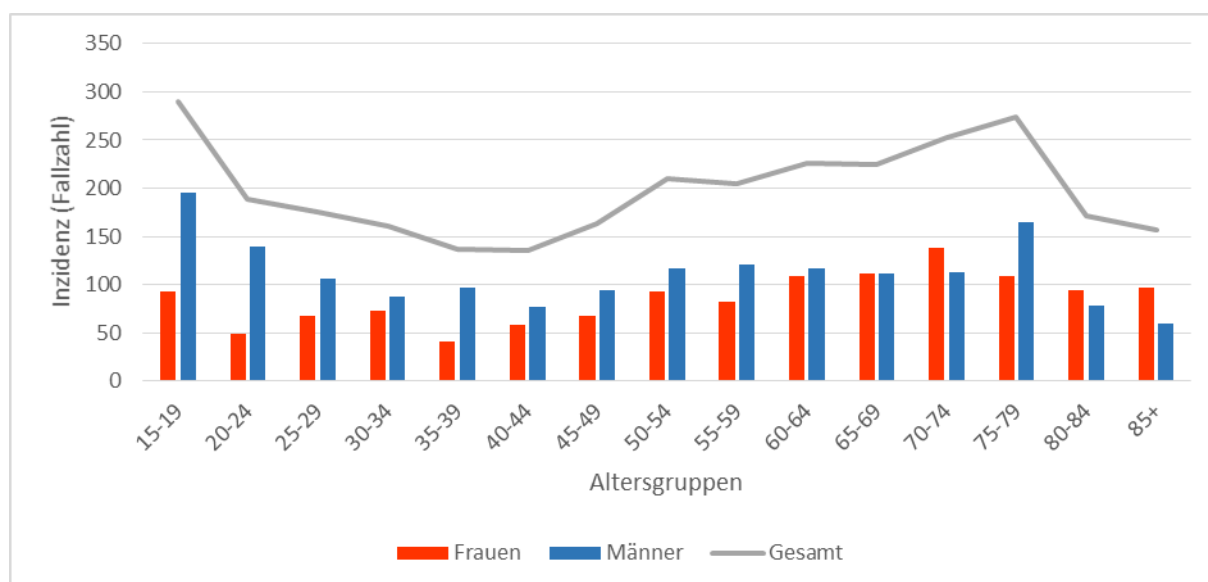


Abbildung 3-3: Inzidenz (Fallzahl) der ALL für Patienten ≥ 15 Jahre nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland pro 100.000 Einwohner (Durchschnitt der Berichtsjahre 2014-2018)

ALL: Akute lymphatische Leukämie

Quelle: [70]

Die durchschnittliche Inzidenz (Fallzahl) der ALL-Patienten sinkt im Berichtszeitraum 2014-2018 zunächst mit steigendem Alter, bis sie in der Altersgruppe von 45-49 Jahren und nachfolgend wieder ansteigt. Die höchste Inzidenz im Erwachsenenalter wird im Durchschnitt der Jahre 2014-2018 in der Altersgruppe 75-79 Jahren beobachtet. Männer sind über fast alle Altersgruppen hinweg stärker betroffen als Frauen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz der ALL in Deutschland

Für die 1-Jahresprävalenz der ALL bei erwachsenen Patienten in Deutschland sind in der Literatur keine Angaben zu alter- und geschlechtsspezifischen Unterschieden verfügbar, es ist allerdings anzunehmen, dass die Verteilung derjenigen für die Inzidenz ähnelt.

Diese Annahme wird durch die Daten aus der Sonderauswertung des RKI für die Jahre 2014-2018 in Tabelle 3-6 und Abbildung 3-4 bestätigt.

Tabelle 3-6: 1-Jahresprävalenz (Fallzahlen) der ALL für Patienten ≥ 18 Jahre nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland (Durchschnitt der Berichtsjahre 2014-2018)

Berichtsjahre: 2014-2018							
Altersgruppen (Jahre)							
	18-24	25-34^a	35-44^a	45-54	55-64	65-74	75 plus
Frauen	17	23	23	28	29	33	27
Männer	39	34	34	36	34	30	26
Gesamt	56	57	57	64	63	63	53

a: Vom RKI wurde die Altersgruppe 25-44 Jahre, die insgesamt 20 Jahre umfasst, zur Verfügung gestellt. Alle folgenden Altersgruppen umfassen 10 Jahre, daher wurden hier für eine konsistente Darstellung die Fallzahlen gleichmäßig auf die zwei Altersgruppen 25-34 Jahre und 35-44 Jahre aufgeteilt.

ALL: Akute lymphatische Leukämie

Quelle: [70]

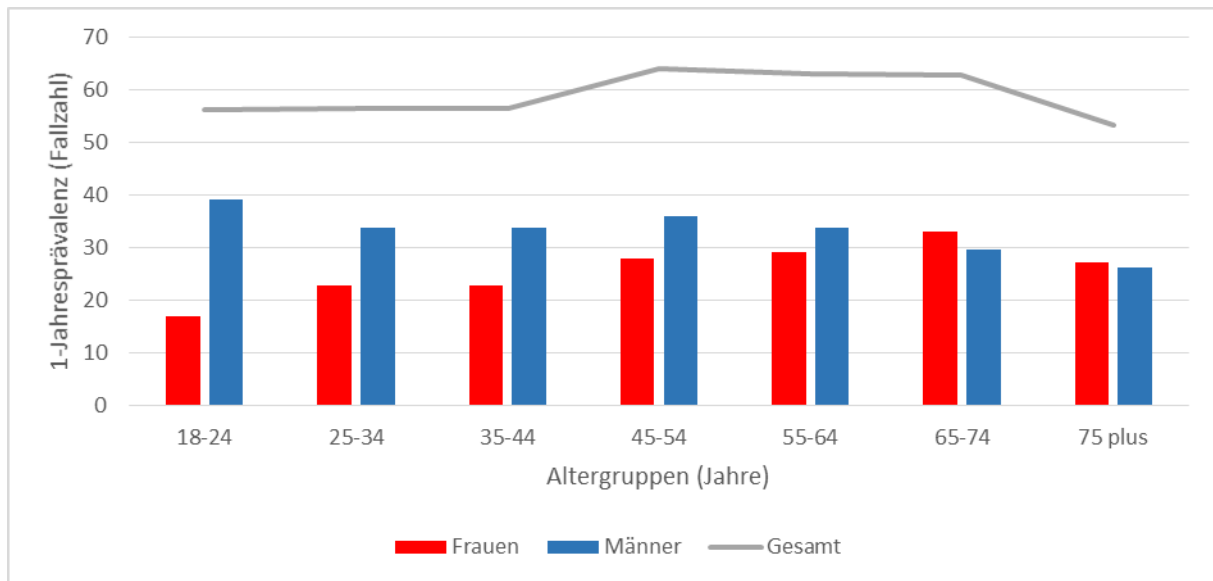


Abbildung 3-4: 1-Jahresprävalenz (Fallzahl) der ALL für Patienten ≥ 18 Jahre nach Altersgruppen und Geschlecht in Deutschland (Durchschnitt der Berichtsjahre 2014-2018)

ALL: Akute lymphatische Leukämie

Quelle: [70]

Die 1-Jahresprävalenz (Fallzahl) erwachsener ALL-Patienten (≥ 18 Jahre) ist im Berichtszeitraum 2014-2018 über die verschiedenen Altersgruppen hinweg weitgehend gleichbleibend. Im Berichtszeitraum traten zwischen 45 und 74 Jahren am meisten prävalente Fälle auf. Danach, ab einem Alter von 75 Jahren geht die Anzahl prävalenter ALL Patienten wieder auf den niedrigsten Stand im erwachsenen Alter zurück. Männer sind über fast alle Altersgruppen hinweg stärker betroffen als Frauen. Dies entspricht der alters- und geschlechtsabhängigen Verteilung der Inzidenz.

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

Es sind keine Hinweise aus der Literatur bekannt die eine grundlegende Änderung der Inzidenz der ALL in Deutschland in den nächsten 5 Jahren erwarten lassen. Das RKI schreibt dazu in seiner Sonderauswertung:

„Die Inzidenzraten der ALL verlaufen in den letzten Jahren in Deutschland stabil. Dieser Trend ist bspw. auch in den Krebsregistern der nordischen Länder (NORDCAN) zu beobachten, die bereits auf eine lange Erfassungszeit zurückblicken können (https://nordcan.iarc.fr/en/dataviz/trends?cancers=401&group_populations=1&age_start=4). Ein Hinweis auf eine Trendänderung der ALL-Inzidenz besteht nicht, daher ist von einer gleichbleibenden Entwicklung der Inzidenzrate in den nächsten fünf Jahren auszugehen. Aufgrund einer zunehmend älteren Bevölkerung ist jedoch eine Zunahme der inzidenten und

prävalenten Fälle der ALL [...] für die nahe Zukunft auch weiterhin zu erwarten (sofern die pandemiebedingte Übersterblichkeit deutlich nachlässt: 2020 und vor allem 2021 ist die Zahl der über 75-jährigen in Deutschland erstmals nach Jahrzehnten leicht gesunken).“ [69]

Aus den Daten der aktuellsten fünf Jahre, die in der Sonderauswertung des RKI enthalten sind (2014-2018), ergibt sich eine leichte durchschnittliche jährliche Abnahme der Inzidenz (Fallzahlen) um -2,87%. Allerdings traten gerade im letzten Berichtsjahr 2018 über 10% weniger Fälle auf, zuvor war die Veränderung der Inzidenz geringer (Tabelle 3-7). Die Ursachen sowie die Nachhaltigkeit der starken Veränderung im letzten Berichtsjahr 2018 wurden vom RKI nicht kommentiert, auch aus der Literatur ergeben sich hierzu keine Hinweise [69, 70].

Tabelle 3-7: Inzidenz der ALL bei Patienten ≥ 18 Jahre in Deutschland (2014-2018) und Angaben zur jährlichen und durchschnittlichen Veränderung der Fallzahlen

Jahr	ALL Inzidenz (Fallzahlen) ≥ 18 Jahre			Änderung zum Vorjahr
	weiblich	männlich	Gesamt	
2014	242	333	575	n.b.
2015	269	305	574	-0,21%
2016	241	318	559	-2,54%
2017	247	322	570	1,87%
2018	229	281	509	-10,62%
Durchschnittliche Veränderung				-2,87 %
ALL: Akute lymphatische Leukämie Quelle: [70]				

Unter Fortschreibung dieser durchschnittlichen Veränderung der Inzidenz von -2,87%, ergeben sich für die kommenden fünf Jahre (2023-2027) die in Tabelle 3-8 berichteten Inzidenzen für ALL Patienten ≥ 18 Jahre.

Tabelle 3-8: Veränderung der Inzidenz der ALL bei Patienten ≥ 18 Jahre in Deutschland in den kommenden fünf Jahren.

Jahr	ALL Inzidenz ≥ 18 Jahre		
	weiblich	männlich	Gesamt
2018	229	281	509
2019	222	272	495
2020	216	265	480
2021	210	257	467
2022	204	250	453
2023	198	242	440
2024	192	236	428
2025	187	229	415
2026	181	222	403
2027	176	216	392

ALL: Akute lymphatische Leukämie
Quelle: [70]

In den nächsten fünf Jahren ist auf der Grundlage der durchschnittlichen Veränderung aus den letzten fünf Berichtsjahren (2014-2018) der Sonderauswertung des RKI mit einer leicht sinkenden Inzidenz der ALL zu rechnen. Im Jahr 2027 ergeben sich damit 392 inzidente ALL Patienten ≥ 18 Jahre. Aufgrund der bestehenden Limitationen bei der Erfassung von ALL-Patienten in Deutschland ist die Abschätzung der Inzidenzentwicklung in den nächsten fünf Jahren mit Unsicherheit behaftet, stellt aber in der dargestellten Form die bestmögliche Näherung dar.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-9: 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)
Brexucabtagen-Autoleucel (Brexu-Cel)	132 (91-173)	117 (81-153)
Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Brexu-Cel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit r/r B-Zell-Vorläufer ALL. Im Folgenden soll basierend auf der Sonderauswertung des RKI und einer orientierenden Literaturrecherche die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung in Deutschland hergeleitet werden.

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, ist die ALL, insbesondere die r/r ALL, eine sehr schnell fortschreitende tödliche Erkrankung mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von nur wenigen Monaten [24]. Zur Schätzung der Anzahl von ALL-Patienten ≥ 26 Jahre im Anwendungsgebiet in Deutschland wird deswegen, wie in vorangegangenen Verfahren im Indikationsgebiet üblich, die Inzidenz der ALL herangezogen [71-73]. Es muss davon ausgegangen werden, dass sich aufgrund des rapiden Krankheitsverlaufs mit hohen Mortalitätsraten alle prävalenten ALL-Patienten oberhalb der 1-Jahresprävalenz in Langzeit-Remission ohne Indikation zur Behandlung befinden (beispielsweise nach erfolgreicher allo SZT) und daher auch nicht für eine Behandlung mit Brexu-Cel infrage kommen [74].

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Brexu-Cel wird somit ausgehend von der durchschnittlichen Inzidenz der Berichtsjahre 2014-2018 hergeleitet.

1. Schritt ALL Patienten ≥ 26 Jahre

Die Inzidenz Fallzahlen liegen in der Sonderauswertung des RKI in 5-Jahresaltersgruppen, beginnend mit Patienten von 15-19 Jahren, vor. Unter der Annahme der Gleichverteilung aller erfassten Fälle in der Altersgruppe der 25-29 jährigen ALL-Patienten werden für 26-29 Jahre alte Patienten 80% der Fälle aus dieser Altersgruppe herangezogen. Trotz bestehender

Unsicherheiten bezüglich der Schätzung für Patienten ≥ 26 Jahre wurde dieses Vorgehen vom G-BA bereits im Verfahren zu Inotuzumab-Ozogamicin anerkannt [71, 75].

Tabelle 3-10: Inzidenz (Fallzahlen) der ALL (C91.0) für Patienten ≥ 26 Jahre in Deutschland (Berichtsjahre 2014-2018)

Inzidenz (Fallzahlen) C91.0 ALL Patienten ≥ 26 Jahre^a	
Berichtsjahr	Inzidenz^b
2014	492
2015	486
2016	480
2017	500
2018	449
Durchschnitt (2014-2018)	481

a: Es liegen Daten zur Inzidenz der ALL aus der Sonderauswertung des RKI in 5-Jahresaltersgruppen vor. 80 % der Patienten aus der Altersgruppe 25-29 Jahre werden zur Abschätzung der Inzidenz von ALL Patienten ≥ 26 Jahre herangezogen.
b: Alle Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt.
ALL: Akute lymphatische Leukämie; RKI: Robert Koch Institut
Quelle: [70]

Aus der Sonderauswertung des RKI ergeben sich im Durchschnitt der Berichtsjahre 2014-2018 481 (449-500) inzidente ALL Patienten ≥ 26 Jahre in Deutschland (Tabelle 3-10).

2. Schritt: Patienten mit B-Zell-Vorläufer ALL

Aus der Leitlinie der DGHO zur ALL kann für den Anteil der B-Zell-Vorläufer ALL an allen inzidenten ALL-Patienten in Deutschland ein Wert von 72% entnommen werden, aus den Angaben des Kompetenznetz Akute und chronische Leukämien ergibt sich ein Anteil von 70% [3, 6].

Angewendet auf die Spanne der Inzidenz der ALL ≥ 26 Jahre von 449-500 Patienten (Tabelle 3-10) ergeben sich 314-360 Patienten mit B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

3. Schritt: Patienten mit Ph+ B-Zell-Vorläufer ALL

Aus der Leitlinie der DGHO zur ALL kann für den Anteil der Patienten mit Ph+ B-Vorläuferzell ALL die Angabe 30-50% entnommen werden [3].

Angewendet auf die Patienten mit B-Zell-Vorläufer ALL (Tabelle 3-11) ergeben sich 94 bis 180 Patienten mit Ph+ B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

4. Schritt: Patienten mit rezidivierter/refraktärer Ph+ B-Zell-Vorläufer ALL

Aus der Studie von Abou Dalle et al., 2019 [76] kann für Patienten mit rezidivierter Ph+ B-Zell-Vorläufer ALL ein Anteil von 24% entnommen werden, aus den Zahlen von Gökbuget et al.,

2021 [77] ergeben sich zudem 2% für den Anteil refraktärer Patienten. Insgesamt ergibt sich somit ein Anteil von 26% aller Patienten mit Ph+ B-Zell-Vorläufer ALL die rezidiert oder refraktär sind.

Angewendet auf die Patienten mit Ph+ B-Zell-Vorläufer ALL (Tabelle 3-11) ergeben sich 25-47 Patienten mit rezidivierter/refraktärer Ph+ B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

5. Schritt: Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL

Aus der Leitlinie der DGHO zur ALL [3] kann für den Anteil der Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL die Angabe 50-70% entnommen werden.

Angewendet auf die Patienten mit B-Zell-Vorläufer ALL (Tabelle 3-11) ergeben sich 157-252 Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

6. Schritt: Patienten mit primär refraktärer Ph- B-Zell-Vorläufer ALL

Aus den Zahlen von Gökbuget et al., 2021 [77] ergibt sich nach der ersten Therapie ein Anteil von 1% refraktärer Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL.

Angewendet auf die Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL (Tabelle 3-11) ergeben sich 2-3 Patienten mit primär refraktärer Ph- B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

7. Schritt: Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL und vollständigem Ansprechen (CR)

Aus den Zahlen von Gökbuget et al., 2021 [77] ergibt sich nach der ersten Therapie ein Anteil von 94% Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL in CR.

Angewendet auf die Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL (Tabelle 3-11) ergeben sich 148-237 Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre und CR in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

8. Schritt: Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL die eine allo SZT erhalten

Aus den Studien von Hofer et al. 2022 [78] und Ganzel et al., 2020 [79] ergibt sich jeweils ein Anteil von 31,25% bzw. 41% erwachsener Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL in CR die eine allo SZT erhalten.

Angewendet auf die Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL in CR (Tabelle 3-11) ergeben sich 46-97 Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre und CR in der Gesamtbevölkerung in Deutschland die eine allo SZT erhalten.

9. Schritt: Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL die nach allo SZT rezidivieren

Aus der Studie von Ganzel et al., 2020 [79] ergibt sich ein Anteil von 15% der Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL in CR die nach einer allo SZT rezidivieren.

Angewendet auf die Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL in CR mit allo SZT (Tabelle 3-11) ergeben sich 7-15 Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre mit Rezidiv nach allo SZT in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

10. Schritt: Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL die keine allo SZT erhalten.

Im Umkehrschluss zu Schritt 8 erhalten nach den Studien von Hofer [78] und Ganzl [79] 59- 68,75% der Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL in CR keine allo SZT.

Angewendet auf die Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL in CR (Tabelle 3-11) ergeben sich 87-163 Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre und CR ohne allo SZT in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

11. Schritt: Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL die nach CR ohne allo SZT rezidivieren

Aus der Studie von Ganzel et al., 2020 [79] ergibt sich ein Anteil von 67% der Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL in CR die ohne allo SZT rezidivieren.

Angewendet auf die Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL in CR ohne allo SZT (Tabelle 3-11) ergeben sich 58-109 Patienten mit Ph- B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre mit Rezidiv ohne allo SZT in der Gesamtbevölkerung in Deutschland.

12. Schritt: Summe aller rezidierten/refraktären Patienten mit B-Zell-Vorläufer ALL

Aus der Summe aller rezidierten/refraktären Patienten mit B-Zell-Vorläufer ALL ≥ 26 Jahre (Schritte 4, 6, 9. und 11. in Tabelle 3-11) ergeben sich für die Zielpopulation für eine Behandlung mit Brexu-Cel 132 (91-173) Patienten in der Gesamtbevölkerung bzw. 117 (81-153) Patienten in der GKV in Deutschland [70].

Tabelle 3-11: Ableitung der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung und in der GKV in Deutschland

1. Schritt: ALL Patienten ≥ 26 Jahre in der Gesamtbevölkerung und der GKV (88,1%) in Deutschland (Inzidenz)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 481 (449 bis 500)
<u>GKV Versicherte</u> 424 (396 bis 441)
2. Schritt: Patienten mit B-Zell-Vorläufer ALL (70-72%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 337 (314 bis 360)
<u>GKV Versicherte</u> 297 (277 bis 317)

3. Schritt: Patienten mit Ph+ B-Zell-Vorläufer ALL (30-50%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 137 (94 bis 180)
<u>GKV Versicherte</u> 121 (83 bis 159)
4. Schritt: Patienten mit r/r Ph+ B- Zell-Vorläufer ALL (26%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 36 (25 bis 47)
<u>GKV Versicherte</u> 31 (22 bis 41)
5. Schritt: Patienten mit Ph- B- Zell-Vorläufer ALL (50-70%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 205 (157 bis 252)
<u>GKV Versicherte</u> 180 (139 bis 222)
6. Schritt: Primär refraktäre Patienten mit Ph- B- Zell-Vorläufer ALL (1%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 2 (2 bis 3)
<u>GKV Versicherte</u> 2 (1 bis 2)
7. Schritt: Patienten mit Ph- B- Zell-Vorläufer ALL die eine CR erreichen (94%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 192 (148 bis 237)
<u>GKV Versicherte</u> 170 (130 bis 209)
8. Schritt: Patienten mit Ph- B- Zell-Vorläufer ALL die eine CR erreichen und eine allo SZT erhalten (31,25-41%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 72 (46 bis 97)
<u>GKV Versicherte</u> 63 (41 bis 86)
9. Schritt: Patienten mit Ph- B- Zell-Vorläufer ALL die eine CR erreichen, eine allo SZT erhalten und rezidivieren (15%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 11 (7 bis 15)
<u>GKV Versicherte</u> 9 (6 bis 13)
10. Schritt: Patienten mit Ph- B- Zell-Vorläufer ALL die eine CR erreichen und keine allo SZT erhalten (59-68,75%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 125 (87 bis 163)
<u>GKV Versicherte</u> 110 (77 bis 144)

11. Schritt: Patienten mit Ph- B- Zell-Vorläufer ALL die eine CR erreichen, keine allo SZT erhalten und rezidivieren (67%)
<u>Gesamtbevölkerung</u> 84 (58 bis 109)
<u>GKV Versicherte</u> 74 (51 bis 96)
12. Schritt: Summe Patienten mit r/r B- Zell-Vorläufer ALL (<u>Zielpopulation</u>) ^a
<u>Gesamtbevölkerung:</u> 132 (91 bis 173)
<u>GKV Versicherte</u> 117 (81 bis 153)
a: Summe aus Schritt 4,6 und 11 (dunkelgrau hinterlegt). ALL: Akute lymphatische Leukämie; allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation, CR: Vollständige Remission (Complete Remission), GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Ph+/Ph- ALL: Philadelphia Chromosom positive/negative ALL, r/r: Rezidiert oder refraktär Quellen: [3, 6, 70, 76-79]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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
Brexucabtagen-Autoleucel (Brexu-Cel)	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Beträchtlich (Anhaltspunkt)	117 (81 bis 153)
ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidiert oder refraktär			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im Abschnitt 3.2.3 wurden Daten aus einer Sonderauswertung des RKI mit eigenen Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der ALL bei erwachsenen Patienten in Deutschland berichtet. Im Abschnitt 3.2.4 wurde ausgehen von den berichteten Zahlen die Zielpopulation

für Brexu-Cel im zu bewertenden Anwendungsgebiet hergeleitet. Auf die in Abschnitt 3.2.4 berechnete Zielpopulation wird an dieser Stelle verwiesen. Es wurden vom G-BA keine unterschiedlichen Patientengruppen im Anwendungsgebiet r/r ALL bestimmt, der Zusatznutzen wird deshalb für die gesamte Zielpopulation abgeleitet [80].

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs diente die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur, insbesondere in Form von Übersichtsartikeln. Zudem wurden relevante Leitlinien und Dokumente des pharmazeutischen Unternehmers und der EMA verwendet.

Zur Schätzung der Inzidenz der ALL in Deutschland bzw. der Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz der ALL wurden Daten aus einer Sonderauswertung des RKI zum ICD-10 Code C91.0 (akute lymphatische Leukämie) herangezogen. Zur weiteren Schätzung der Zielpopulation von Brexu-Cel wurden Quellen für entsprechende Annahmen in einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

Angaben zum Bevölkerungsstand und zur Anzahl der GKV-Mitglieder wurden den Internetseiten des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

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. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7(6):e577.
2. National Cancer Institute. Adult acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ®) – health professional version 2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-all-treatment-pdq#section/all>. [Zugriff am: 08.09.2022]
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien - Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Stand: Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 25.08.2022]
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019.
5. Kompetenznetz akute und chronische Leukämien. Blut und Blutbildung. 2015. Verfügbar unter: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/blut_und_blutbildung/. [Zugriff am: 26.08.2022]
6. Kompetenznetz akute und chronische Leukämien. Akute lymphatische Leukämie (ALL). 2015. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/all/>. [Zugriff am: 26.08.2022]
7. Taylor AM, Metcalfe JA, Thick J, Mak YF. Leukemia and lymphoma in ataxia telangiectasia. *Blood.* 1996;87(2):423-38.
8. Whitlock JA. Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology.* 2006;135(5):595-602.
9. Skibola CF, Slager SL, Berndt SI, Lightfoot T, Sampson JN, Morton LM, et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for adult acute lymphocytic leukemia: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2014;2014(48):125-9.
10. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(10):1342-93.
11. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v69-v82.

12. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *J Clin Oncol.* 2017;35(4):394-401.
13. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1645-66.
14. Kompetenznetz akute und chronische Leukämien. Labordiagnostik. 2015. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/diagnostik/labordiagnostik/>. [Zugriff am: 26.08.2022]
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1. 2022.
16. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera J-M, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(9):836-47.
17. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood.* 2015;125(26):3996-4009.
18. Gökbüget N. Akute lymphatische Leukämie des Erwachsenen. Aktuelle Standardtherapie und neue Therapieansätze. *Arzneimitteltherapie* 2017;35(10):371–82.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Blinatumomab D-610. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-642/2021-06-07_Wortprotokoll_Blinatumomab_D-610.pdf. [Zugriff am: 06.09.2022]
20. Gökbüget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst H-A, Hüttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood.* 2012;120(10):2032-41.
21. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, Grande Garcia C, Larson RA, Stelljes M, et al. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies. *Cancer.* 2016;122(14):2178-85.
22. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbüget N, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer.* 2019;125(14):2474-87.
23. Kite Pharma. Study Protocol - A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3), Amendment 7. 2021.
24. Gökbüget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101(12):1524-33.
25. Gökbüget N. Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology.* 2016;2016(1):573-9.
26. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2009;23(4):655-74.
27. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first

- salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer*. 2010;116(24):5568-74.
28. Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and Innovations in the Management of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1413-20.
 29. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(8):740-53.
 30. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Topp MS, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1795-802.
 31. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2×10⁶ bis 6×10⁸ Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: April 2022.
 32. Jabbour E, Stelljes M, Advani AS, DeAngelo DJ, Gökbuget N, Marks DI, et al. Impact of salvage treatment phase on inotuzumab ozogamicin treatment for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: an update from the INO-VATE final study database. *Leukemia & Lymphoma*. 2020;61(8):2012-5.
 33. Dombret H, Topp MS, Schuh AC, Wei AH, Durrant S, Bacon CL, et al. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(9):2214-22.
 34. Stelmach P, Wethmar K, Groth C, Wenge DV, Albring J, Mikesch JH, et al. Blinatumomab or Inotuzumab Ozogamicin as Bridge to Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia: A Retrospective Single-Center Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(10):e724-e33.
 35. Stock W, Martinelli G, Stelljes M, DeAngelo DJ, Gökbuget N, Advani AS, et al. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2021;127(6):905-13.
 36. DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS, Shustov A, Liedtke M, Schiffer CA, et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. *Blood advances*. 2017;1(15):1167-80.
 37. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Rambaldi A, et al. Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. *European Journal of Cancer*. 2021;146:107-14.
 38. Kiyoi H, Morris JD, Oh I, Maeda Y, Minami H, Miyamoto T, et al. Phase 1b/2 study of blinatumomab in Japanese adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer science*. 2020;111(4):1314-23.
 39. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Stein AS, Dombret H, Chen Y, et al. Long-term survival of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Cancer*. 2021;127(4):554-9.
 40. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, Goldman JM, Reiffers J, Silver RT, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood*. 2002;100(6):1965-71.
 41. Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with

- Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood*. 2007;110(7):2309-15.
42. Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, Larson RA, Reiffers JJ, Ehninger G, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. *American Journal of Hematology*. 2010;85(3):164-70.
43. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404.
44. Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, Giralt S, Lee SJ, Marks D, et al. Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel review. *Bone Marrow Transplantation*. 2018;53(4):449-56.
45. Orphanet. Lebervenen-Verschlusskrankheit. Zusammenfassung. 2008. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=890. [Zugriff am: 26.08.2022]
46. Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Venous-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):400-9.
47. Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Hematology*. 2009;2009(1):371-81.
48. Benjamini O, Dumlaio TL, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(3):282-7.
49. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-96.
50. Greil C, Engelhardt M, Ihorst G, Duque-Afonso J, Shoumariyeh K, Bertz H, et al. Prognostic factors for survival after allogeneic transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2021;56(4):841-52.
51. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(7):1247-56.
52. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016;66(4):337-50.
53. Carreras E, Rambaldi A. Evaluation and Counseling of Candidates. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, (Hrsg.). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham: Springer International Publishing; 2019. S. 77-86.
54. Zhang X, Song X, Lopez-Gonzalez L, Jariwala-Parikh K, Romanov V, Cong Z. Economic Burden of Venous-occlusive Disease in Patients With B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Clin Ther*. 2018;40(10):1711-9.e1.
55. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. 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.
56. Kanagasundram S, Amini F. Late Complications of Allogenic Stem Cells Transplantation in Leukaemia. *Tissue Eng Regen Med*. 2019;16(1):1-9.
57. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109(3):944-50.
58. European Medicines Agency (EMA). Tecartus®: EPAR - Product information (SMPC). 2022.
59. Frey NV, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126(5):589-96.
60. Roberts KG. Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2018;2018(1):137-45.
61. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-M, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica*. 2010;95(4):589-96.
62. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood*. 2021;138(1):11-22.
63. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021;398(10299):491-502.
64. Naik H, Howell D, Su S, Qiu X, Brown MC, Vennettilli A, et al. EQ-5D Health Utility Scores: Data from a Comprehensive Canadian Cancer Centre. *Patient*. 2017;10(1):105-15.
65. Janssen B, Szende A. Population Norms for the EQ-5D. In: Szende A, Janssen B, Cabases J, (Hrsg.). *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Dordrecht (NL): Springer Copyright 2014, The Author(s). 2014. S. 19-30.
66. Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ, Bhattacharyya H, Yan E, Cappelleri JC, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2018;124(10):2151-60.
67. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med*. 2018;379(1):64-73.
68. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;114(1):7-19.
69. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI). Bescheid zum Antrag von Gilead Sciences vom 24.01.2022 auf Nutzung des Datensatzes des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut nach § 8 Bundeskrebsregisterdatengesetz. Stand: 25. Februar 2022.
70. Gilead Sciences GmbH. Epidemiologische Berechnungen - akute lymphatische Leukämie. 2022.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin. Vom 18. Januar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3192/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.09.2022]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, MRD-positive Patienten) Vom 15. August 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3921/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-429_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.09.2022]
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie, rezidiviert oder refraktär, Ph+ CD19+). Vom 15. Juli 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4925/2021-07-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-610_BAnz.pdf. [Zugriff am: 08.09.2022]
74. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract.* 2019;15(2):67-75.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin Vom 18. Januar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4763/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.09.2022]
76. Abou Dalle I, Kantarjian HM, Short NJ, Konopleva M, Jain N, Garcia-Manero G, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1388-95.
77. Gökbüget N, Stelljes M, Viardot A, Nachtkamp K, Steffen B, Schneller F, et al. First Results of the Risk-Adapted, MRD-Stratified GMALL Trial 08/2013 in 705 Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL/LBL). *Blood.* 2021;138(Supplement 1):362-4.
78. Hofer KD, Schanz U, Schwotzer R, Nair G, Manz MG, Widmer CC. Real-world outcomes in elderly ALL patients with and without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center evaluation over 10 years. *Ann Hematol.* 2022;101(5):1097-106.
79. Ganzel C, Wang XV, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Marks DI, et al. At three years, patients with acute lymphoblastic leukaemia are still at risk for relapse. Results of the international MRC UKALLXII/ECOG E2993 trial. *Br J Haematol.* 2020;191(1):37-43.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-092. KTE-X19 zur Behandlung der B-Vorläuferzell ALL. 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brexu-Cel	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Einmalige Infusion	1	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
<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>ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; r/r: Rezidiert/refraktär</p>				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Brexu-Cel ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL indiziert. Brexu-Cel wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht [1].

Brexu-Cel ist als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die EMA ausgewiesen [2]. Entsprechend ist keine zVT festgelegt und es erfolgt keine Darstellung weiterer Kosten in Abschnitt 3.3.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brexu-Cel	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Einmalige Infusion	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; r/r: Rezidiert/refraktär</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brexu-Cel	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht, mit maximal 1×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht, mit maximal 1×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; r/r: Rezidiert/refraktär			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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).

Brexu-Cel wird dem Patienten als Einmalgabe verabreicht. Für die Herstellung von Brexu-Cel werden dem Patienten zunächst körpereigene Leukozyten im Rahmen einer Zellapherese entnommen. Anschließend werden an magnetische Beads gekoppelte anti-CD4 und anti-CD8 mAb eingesetzt, um die im Aphereseprodukt enthaltenen T-Zellen durch eine Positivselektion anzureichern. Zur Herstellung von Brexu-Cel werden die patientenindividuellen T-Zellen zunächst aktiviert und ex vivo mittels retroviraler Transduktion modifiziert, sodass sie letztendlich den CAR an der Zelloberfläche exprimieren. Der patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL für eine Zieldosis von 1×10^6 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht mit maximal 1×10^8 Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen. Eine Anpassung der Dosierung oder Konzentration durch den verabreichenden Arzt ist nicht vorgesehen [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis AVP-brutto/ Taxe-VK)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brexu-Cel	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
ALL: Akute lymphatische Leukämie; AVP: Apothekenverkaufspreis; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; r/r: Rezidiert/refraktär			

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

Brexu-Cel ist gemäß Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt [1]. Vorliegend werden daher die Kosten für den stationären Bereich dargestellt. Krankenhäuser erhalten Brexu-Cel im Direktbezug vom pharmazeutischen Unternehmer. Nach Herstellerangaben beträgt der Verkaufspreis 282.000,00 €. Der Verkaufspreis von Brexu-Cel beinhaltet den Transport des Zellmaterials, den patientenindividuellen Herstellungsprozess und den Transport des Produktes zum Krankenhaus.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brexu-Cel	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Lymphodepletion		
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	3	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidiert/refraktär				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß dem Vorgehen des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineleistungen anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet [3, 4].

Vor der Administration von Brexu-Cel ist gemäß Fachinformation eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erforderlich. Diese besteht aus einer dreitägigen intravenösen Chemotherapie mit 25 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Fludarabin am 4., 3. und 2. Tag und 900 mg/m² KOF Cyclophosphamid am 2. Tag vor der Infusion von Brexu-Cel [1].

Sonstige GKV-Leistungen

Nach der Hilfstaxe ist ein Zuschlag für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen abrechenbar [5]. Daher wurde diese GKV-Leistung für Fludarabin und Cyclophosphamid pro Gabe angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit Zytostatika (Hilfstaxe)	81,00 €
<i>Lymphodepletion Brexu-Cel</i> Cyclophosphamid 900 mg/m ² KOF Fludarabin 25 mg/m ² KOF	55,68 € 334,92 €
Stand der Lauer-Taxe: 01.08.2022 Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß Hilfstaxe kann ein Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung von 81 € abgerechnet werden [5].

Vor der Gabe von Brexu-Cel ist eine Lymphodepletion im Rahmen einer mehrtägigen intravenösen Chemotherapie notwendig. Hierzu ist die Verabreichung von Cyclophosphamid in einer Dosis von 900 mg/m² KOF für einen Tag und Fludarabin in einer Dosis von 25 mg/m² KOF über drei Tage vorgesehen. Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur Körpergröße wurden dem Mikrozensus 2017 entnommen. Die KOF wurde anhand der Du Bois-Formel errechnet [6]. Das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen mit 68,7 kg und bei Männern mit 85,0 kg angegeben. Die durchschnittliche Körpergröße für eine erwachsene Frau liegt bei 166 cm und für einen erwachsenen Mann bei 179 cm [7].

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀}) = 1,764620421 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 85,0^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂}) = 2,040270802 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,764620421 \text{ m}^2 + 2,040270802 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,902445612 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,90 m² für Frauen und Männer.

Auf dieser Basis ergeben sich der in Tabelle 3-19 dargestellte Verbrauch und die entsprechenden Kosten für Cyclophosphamid und Fludarabin. Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs wurden Packungsgrößen gewählt, die den geringsten Verwurf ermöglichen.

Tabelle 3-19: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion

	Cyclophosphamid 900 mg/m² KOF	Fludarabin 25 mg/m² KOF
Verbrauch pro Gabe	1.710 mg	47,5 mg
Gesamtverbrauch	2 Flaschen à 1.000 mg	3 Flaschen à 50 mg
Kosten	55,68 €	334,92 €
KOF: Körperoberfläche Quelle: [8]		

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brexu-Cel	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Lymphodepletion	
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	243,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	81,00 €
		Fludarabin	334,92 €
		Cyclophosphamid	55,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidiert/refraktär			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brexu-Cel	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	282.000,00 €	390,60 €	324,00 €	282.714,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend					
ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: Rezidiert/refraktär					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Grundsätzlich kommen alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Brexu-Cel infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt. Bei der Anwendung von Brexu-Cel wird von einem rein stationären Versorgungsbereich ausgegangen, eine ambulante Behandlung ist nicht möglich.

Für die Anwendung von CAR-T-Zellen bei Patienten mit B-Zell-Neoplasien wurden vom G-BA Maßnahmen zur Qualitätssicherung erarbeitet. Diese sollen den Patienten den Zugang zu einer CAR-T-Zell Therapie bei einem Höchstmaß an Sicherheit garantieren. Es wurden darin Mindestanforderungen festgelegt, die eine klinische Einrichtung erfüllen muss, bevor dort Patienten mit CAR-T-Zellen behandelt werden dürfen. Diese betreffen das ärztliche sowie das nicht-ärztliche Personal, die Erfahrung der Behandlungseinrichtung in der Behandlung der malignen Grunderkrankung und in der Zelltherapie, die Indikationsstellung und Aufklärung,

sowie die Infrastruktur und Organisation in der Behandlungsreinrichtung [9]. Derzeit wird von einem Einsatz von Brexu-Cel in 34 klinischen Zentren in Deutschland ausgegangen.

Die Zielpopulation für Brexu-Cel wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 81-153 Patienten (in der GKV) geschätzt. Es ist jedoch zu erwarten, dass die tatsächliche Zahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Brexu-Cel infrage kommen, deutlich niedriger als die berechnete Patientenzahl ist, da viele der Patienten in diesem Anwendungsgebiet mit anderen Produkten behandelt werden und nicht alle Patienten für eine Behandlung mit Tecartus infrage kommen

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation ist Brexu-Cel bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile (Cryosor CS10, Natriumchlorid und Humanalbumin) kontraindiziert. Es sind ebenfalls die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion (Fludarabin und Cyclophosphamid) zu berücksichtigen [1]. Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, bei denen solch eine Kontraindikation vorliegt, sind nicht verfügbar. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbruch

Die Behandlung mit Brexu-Cel erfolgt mittels einer Einmalgabe. Ein Therapieabbruch ist somit nicht zutreffend.

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.

Da die Jahrestherapiekosten auf den Angaben der Fachinformation beruhen, wird auf Basis der Versorgungssituation von keiner Veränderung der Kosten ausgegangen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Als Quelle für die Informationen im Abschnitt 3.3 diene die Fachinformation von Brexu-Cel [1]. Die Kosten der dargestellten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe (<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. European Medicines Agency (EMA). Tecartus®: EPAR - Product information (SMPC). 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/20/2344-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-peripheral-blood-t-cells-cd4-cd8-selected/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-cultured_en.pdf. [Zugriff am: 25.08.2022]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel Vom 2. Mai 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.09.2022]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten). Vom 5. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf. [Zugriff am: 26.08.2022]
5. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 1. März 2022

2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 26.08.2022]
6. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 26.08.2022]
8. Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel. 2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie_BAnz.pdf. [Zugriff am: 26.08.2022]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung sind der aktuellen Fachinformation von Brexu-Cel (Tecartus) entnommen [1]. Verweise auf bestimmte Abschnitte beziehen sich jeweils auf Abschnitte der Fachinformation, aus der Gebrauchsinformation ergeben sich keine weiteren Angaben.

Dosierung und Art der Anwendung

Tecartus muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Tecartus und dem Management von Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zur Anwendung bereitstehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung

Tecartus ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

Akute lymphatische Leukämie

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in einem Behältnis enthält. Die Zieldosis beträgt 1×10^6 CAR-positiv, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht mit maximal 1×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber.

Es wird empfohlen, die Infusion mit Tecartus 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphodepletion bei ALL-Patienten durchzuführen. Die Verfügbarkeit der Behandlung muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion) bei ALL-Patienten

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus Cyclophosphamid 900 mg/m² über 60 Minuten besteht, muss vor der Infusion von Tecartus angewendet werden. Dies wird für den 2. Tag vor der Infusion von Tecartus empfohlen. Fludarabin 25 mg/m² über 30 Minuten muss vor der Infusion von Tecartus verabreicht werden. Die empfohlenen Tage sind der 4., 3. und 2. Tag vor der Infusion von Tecartus.

Prämedikation

- Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, dass die Patienten orales Paracetamol 500 bis 1.000 mg und intravenöses oder orales (oder äquivalentes) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Infusion als Prämedikation erhalten.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Überwachung vor der Infusion

- Bei einigen gefährdeten Patientengruppen kann ein Aufschub der Tecartus-Infusion angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.4 – Gründe für einen Aufschub der Behandlung)

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.
- Patienten müssen angewiesen werden, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten, die seropositiv für Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) sind

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Tecartus für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei dieser Patientengruppe bisher noch nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tecartus bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tecartus darf nur intravenös angewendet werden.

Tecartus darf nicht bestrahlt werden. KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

Vor der Verabreichung muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patientenangaben auf dem Tecartus-Infusionsbeutel und der Kassette übereinstimmt.

Verabreichung

- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- Nur zur autologen Anwendung; verifizieren Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Beutel übereinstimmt.
- Nachdem die Schläuche gespült sind, infundieren Sie den gesamten Inhalt des Tecartus-Beutels innerhalb von 30 Minuten entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.

Detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung, Verabreichung, versehentlichen Exposition und Beseitigung von Tecartus, siehe Abschnitt 6.6.

Gegenanzeigen

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

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien müssen gelten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die

Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Tecartus ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen anderen Patienten verabreicht werden. Vor der Infusion muss die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Tecartus-Infusionsbeutel und der Kassette abgeglichen werden. Tecartus darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett der Kassette nicht mit der Identität des vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

Allgemein

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

Überwachung nach der Infusion

Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.

Empfehlen Sie den Patienten, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome eines CRS oder neurologische Nebenwirkungen auftreten. Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen muss, in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung, in Erwägung gezogen werden.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Tecartus-Behandlung verbunden sind, muss die Infusion verschoben werden, wenn auf den Patienten einer der folgenden Zustände zutrifft:

- Bestehende, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere Reaktionen bezüglich der Lunge oder des Herzens oder Hypotonie) einschließlich jener, die durch vorangegangene Chemotherapien entstanden sind.
- Aktive unkontrollierte Infektion oder entzündliche Erkrankung.
- Aktive Graft-versus-host-disease (GVHD).

In manchen Fällen kann die Behandlung nach der Anwendung des Chemotherapieschemas zur Lymphodepletion verschoben werden. Wenn die Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem der Patient die Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten hat, aufgeschoben wird, muss das Chemotherapieschema zur Lymphodepletion erneut verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Serologische Untersuchungen

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Tecartus muss ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Mit Tecartus behandelte Patienten dürfen weder Blut, Organe, Gewebe noch Zellen für Transplantationen spenden.

Aktives Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit aktivem ZNS-Lymphom, definiert als mittels Bildgebung bestätigte Hirnmetastasen, vor. Bei ALL wurden asymptomatische Patienten maximal mit ZNS-2-Status (definiert als weiße Blutkörperchen $< 5/\mu\text{l}$ in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Vorhandensein von Lymphoblasten) ohne klinisch ersichtliche neurologische Veränderungen mit Tecartus behandelt. Die Daten in dieser Population sind jedoch begrenzt. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tecartus bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.

Begleiterkrankung

Patienten mit einer aktiven Erkrankung des ZNS in der Anamnese oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion waren von den Studien ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Bei fast allen Patienten ist zu einem gewissen Grad ein CRS aufgetreten. Im Zusammenhang mit Tecartus wurde ein schweres CRS, das lebensbedrohlich sein kann, beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum Einsetzen des Syndroms 3 Tage betrug (Spanne: 1 bis 13 Tage). Patienten müssen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse überwacht werden, wie z. B. hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, Schüttelfrost, Tachykardie und Kopfschmerzen (siehe Abschnitt 4.8). Ein CRS ist nach Ermessen des Arztes zu behandeln, basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend des in Tabelle 3-22 aufgeführten Behandlungsalgorithmus für CRS.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden.

Behandlung des Tecartus-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Vor der Tecartus-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab, ein Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blocker, pro Patient vor Ort sein und zur Verabreichung zur Verfügung stehen. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang

zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben.

Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter Tecartus aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-22). Patienten mit CRS vom Schweregrad 2 oder höher (z. B. nicht auf Flüssigkeitsgabe ansprechende Hypotonie, oder Hypoxie, die eine ergänzende Sauerstoffgabe erfordert) müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens sowie Pulsoxymetrie überwacht werden. Bei Patienten mit schwerem CRS sollte die Durchführung eines Echokardiogramms zur Überwachung der Herzfunktion erwogen werden. Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS ist eine intensiv-medizinische supportive Behandlung indiziert.

CRS ist bekanntermaßen mit Endorgan-Dysfunktion (z. B. Leber, Nieren, Herz und Lunge) assoziiert. Darüber hinaus kann im Zusammenhang mit CRS eine Verschlechterung zugrunde liegender Organpathologien auftreten. Patienten mit einer medizinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiographie sind zu erwägen. In manchen Fällen kann im Zusammenhang mit einem CRS ein Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) und eine hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) auftreten.

Eine Untersuchung auf hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ist bei Patienten mit schwerem oder nicht auf eine Behandlung ansprechenden CRS in Erwägung zu ziehen.

Tecartus expandiert und persistiert nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden weiter. Tumornekrosefaktor (TNF)-Antagonisten werden zur Behandlung des Tecartus-assoziierten CRS nicht empfohlen.

Tabelle 3-22: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

CRS-Schweregrad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 1 Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg).	n. z.
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf weniger als 40% FiO ₂ oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität 2. Grades (b).	Tocilizumab (c) 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg). Tocilizumab bei Bedarf alle 8 Stunden erneut verabreichen, wenn kein Ansprechen auf intravenöse Flüssigkeitsgabe oder auf eine Erhöhung der zusätzlichen Sauerstoffgabe erfolgt. Maximal 3 Dosen über 24 Stunden; maximal 4 Dosen insgesamt, wenn keine klinische Besserung der Anzeichen und	Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen und gemäß Schweregrad 1 behandeln.

CRS-Schweregrad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroide
	Symptome des CRS eintritt; oder, wenn kein Ansprechen auf die zweite oder nachfolgende Dosen Tocilizumab erfolgt, alternative Behandlungsmaßnahmen gegen das CRS in Betracht ziehen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen.	
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine intensive Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40% FiO ₂ oder Hypotonie, die hoch dosierte oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität 3. Grades oder Transaminitis 4. Grades.	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1 mg/kg intravenös zweimal täglich oder äquivalente Dexamethason-Dosis (z. B. 10 mg intravenös alle 6 Stunden) verabreichen, bis Schweregrad 1 erreicht ist, dann Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 2 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln.
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Notwendigkeit einer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse oder Organtoxizität 4. Grades (ausgenommen Transaminitis).	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen und gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.
n. z.: nicht zutreffend (a) Lee et al 2014 (b) Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 3-23 (c) Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab		

Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Tecartus behandelten Patienten wurden schwere neurologische Nebenwirkungen auch als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bekannt, beobachtet, die lebensbedrohlich verlaufen konnten. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der Nebenwirkungen betrug 7 Tage (Spanne: 1 bis 262 Tage) nach der Tecartus-Infusion (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit neurologischen Toxizitäten/ICANS vom Schweregrad 2 oder höher müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Pulsoximetrie überwacht werden. Bei einer schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten/ICANS ist eine intensiv-medizinische supportive Behandlung anzuwenden. Je nach klinischer Indikation sind nicht sedierende Antikonvulsiva bei Nebenwirkungen 2. oder höheren Grades in Erwägung zu ziehen. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um die neurologischen Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Tecartus aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen

die Anwendung von Tocilizumab (bei gleichzeitig auftretendem CRS) und/oder Kortikosteroiden für mittelgradige, schwere oder lebensbedrohliche neurologische Nebenwirkungen ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Schweregrad 2	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-22 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen. Wenn weiterhin keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht. Wenn eine Besserung eintritt, Kortikosteroide ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 3	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-22 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Zusätzlich Dexamethason 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn eine Besserung eintritt, Tocilizumab absetzen und gemäß Schweregrad 2 behandeln. Wenn weiterhin keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend Kortikosteroide ausschleichen. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 behandeln.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 4	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-22 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös zusammen mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös über 2 weitere Tage fortführen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen. Wenn eine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 3 behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	

Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen, die lebensbedrohlich verlaufen konnten, wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Tecartus beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten müssen vor, während und nach der Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antibiotika müssen gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung angewendet werden.

Nach Tecartus-Infusion sind bei Patienten febrile Neutropenien beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.

Bei immunsupprimierten Patienten wurden lebensbedrohliche und tödlich verlaufende opportunistische Infektionen berichtet, einschließlich disseminierter Pilzinfektionen und Virusreaktivierung (z. B. HHV-6 und progressive multifokale Leukoenzephalopathie). Bei Patienten mit neurologischen Ereignissen sollte die Möglichkeit solcher Infektionen in Betracht gezogen werden und es müssen entsprechende diagnostische Abklärungen durchgeführt werden.

Virusreaktivierung

Eine Virusreaktivierung, z. B. eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV), kann bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, auftreten und kann zu einer fulminanten Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führen.

Länger anhaltende Zytopenien

Nach Chemotherapie zur Lymphodepletion und Tecartus-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln und diese müssen gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Nach Tecartus-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (siehe Abschnitt 4.8). Das Blutbild des Patienten muss nach der Tecartus-Infusion überwacht werden.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, kann eine B-Zell-Aplasie auftreten, welche zu einer Hypogammaglobulinämie führt. Hypogammaglobulinämie wurde bei mit Tecartus behandelten Patienten sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Hypogammaglobulinämie macht Patienten anfälliger für Infektionen. Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Tecartus zu überwachen und müssen im Falle rezidivierender Infektionen durch Vorbeugung von Infektionen, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen und gemäß den Standardleitlinien zu gehandhabt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können aufgrund von DMSO oder residualem Gentamicin in Tecartus auftreten.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten müssen lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Wenn ein sekundäres Malignom auftritt, ist das Unternehmen zu kontaktieren, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, das schwerwiegend sein kann, wurde gelegentlich beobachtet. Um das TLS-Risiko zu minimieren, sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder einer hohen Tumorlast vor der Tecartus-Infusion Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten. Anzeichen und Symptome eines TLS müssen überwacht und bei einem Auftreten gemäß Standardleitlinien behandelt werden.

Vorherige Stammzelltransplantation (GVHD)

Es wird nicht empfohlen, dass Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen haben und an einer aktiven akuten oder chronischen GVHD leiden, die Behandlung erhalten, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Tecartus eine Verschlimmerung der GVHD eintreten kann.

Frühere Anti-CD19-Therapie

Tecartus wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer früheren Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium pro Infusion, entsprechend 15% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium.

Langzeit-Nachbeobachtung

Von den Patienten wird erwartet, dass sie sich in ein Register aufnehmen lassen und im Rahmen des Registers an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Tecartus besser zu verstehen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide kann die Aktivität von Tecartus beeinflussen. Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide vor der Infusion wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Gabe von Kortikosteroiden gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Toxizitäten beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Tecartus-Therapie wurde nicht untersucht. Vorsorglich wird eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen mindestens 6 Wochen lang vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphodepletion, während der Tecartus-Therapie und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Tecartus-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen zur Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Patientinnen, die eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphodepletion zu entnehmen.

Es liegen unzureichende Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Verhütung nach einer Behandlung mit Tecartus auszusprechen.

Schwangerschaft

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

Es ist nicht bekannt, ob Tecartus potenziell auf den Fötus übergehen kann. Basierend auf dem Wirkmechanismus können die transduzierten Zellen, wenn sie plazentagängig sind, zu einer fötalen Schädigung, einschließlich einer B-Zell-Lymphozytopenie, führen. Die Anwendung von Tecartus bei Schwangeren oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird daher nicht empfohlen. Schwangere müssen hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Tecartus-Therapie muss mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Bei Neugeborenen von mit Tecartus behandelten Müttern muss die Untersuchung der Immunglobulinkonzentrationen sowie der Anzahl der B-Zellen in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

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

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über die Auswirkung von Tecartus auf die Fertilität verfügbar. Die Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht in tierexperimentellen Studien untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Aufgrund des Potenzials neurologischer Ereignisse, einschließlich veränderter mentaler Fähigkeiten oder Krampfanfälle, dürfen Patienten nach der Infusion mindestens 8 Wochen lang oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen kein Fahrzeug führen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.

Überdosierung

Es liegen keine Daten bezüglich der Anzeichen einer Überdosierung mit Tecartus vor.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Es handelt sich bei Brexu-Cel um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Für Brexu-Cel liegt kein Annex IV des European Public Assessment Reports (EPAR) vor. Es finden sich jedoch entsprechende Angaben in Annex IID [1].

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Kernelemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung der medizinischen Einrichtung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird sicherstellen, dass Krankenhäuser und ihre assoziierten Zentren, die Tecartus abgeben, über eine spezifische Qualifizierung gemäß dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Distribution des Arzneimittels verfügen, indem:

- vor der Tecartus-Infusion für die direkte Verfügbarkeit vor Ort von 1 Dosis Tocilizumab pro Patienten gesorgt wird. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss sichergestellt sein, dass geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS vor Ort zur Verfügung stehen.
- sichergestellt wird, dass das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

Schulungsprogramm – Vor dem Inverkehrbringen von Tecartus im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tecartus in Verkehr gebracht wird, sämtliches medizinisches Fachpersonal, das voraussichtlich Tecartus verschreibt, abgibt und verabreicht, einen Leitfaden erhält, zur:

- Bereitstellung von Informationen über die Langzeit-Nachbeobachtungsstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit sowie über die Bedeutung an einer solchen Studie mitzuwirken
- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Sicherstellung einer angemessenen Überwachung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten
- Sicherstellung, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden
- Sicherstellung, dass detaillierte Anweisungen über das Auftauverfahren bereitgestellt werden
- Sicherstellung, dass vor Ort mindestens 1 Dosis Tocilizumab für jeden Patienten vor der Behandlung mit Tecartus zur Verfügung steht. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu weiteren Dosen Tocilizumab haben; in dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, stellen Sie sicher, dass geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS vor Ort zur Verfügung stehen.

Schulungsprogramm für Patienten

Information und Aufklärung der Patienten zu:

- Risiken eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Tecartus
- Notwendigkeit, die Symptome unverzüglich dem behandelnden Arzt zu melden
- Notwendigkeit, sich nach der Tecartus-Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe der Einrichtung aufzuhalten, in der Tecartus gegeben wurde
- Notwendigkeit, den Patientenpass zu jedem Zeitpunkt mitzuführen

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-24: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Tecartus bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) Mantelzell-Lymphom (MCL) und erwachsenen Patienten mit r/r akuter lymphatischer Leukämie (ALL) soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß einem vereinbarten Protokoll eine prospektive Studie auf Basis von Daten aus einem Register durchführen und deren Ergebnisse einreichen.	MCL: 30. Juni 2042 ALL: 31. Dezember 2042

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Informationen entstammen dem CAT-Assessment Report [2].

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Brexu-Cel in der Zielpopulation

Wichtige identifizierte Risiken	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS Zytopenien Infektionen Hypogammaglobulinämie
---------------------------------	---

Wichtige potenzielle Risiken	Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung einer GVHD
Fehlende Informationen	Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit
CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); GVHD: Graft-versus-host-disease; RCR: Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlyse-Syndrom	

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-26: Pharmakovigilanzplan

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
<i>Kategorie 1 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind</i>				
Keine				
<i>Kategorie 2 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt</i>				
Keine				
<i>Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i>				
KT-EU-472-5966 Tecartus-Umfrage: Quantitative Prüfung der HCP-Kenntnisse über Tecartus®-Risikominimierungsmaßnahmen geplant	Bewertung des Verständnisses der verschreibenden Ärzte für die Risiken von KTE-X19. Bewertung der Wirksamkeit von Maßnahmen zur Risikominimierung: Aufklärungsmaterial für Vertreter des Gesundheitswesens und Patientenwarnkarte.	Schwerwiegende neurologische Ereignisse einschließlich Hirnödeme CRS	Einreichung des Protokolls Endgültiger Studienbericht	Das Protokoll wurde am 22. April 2021 eingereicht. Q3 2023
KTE-C19-108 (ZUMA-8) Multizentrische, offene Phase 1-Studie zur Beurteilung der	Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von KTE-X19 bei Erwachsenen mit	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem	Sicherheitsupdates im zum Jahrestag nächstgelegenen PSUR	Jährlich

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Sicherheit und Verträglichkeit von Brexu-Cel bei Erwachsenen mit r/r CLL und SLL Laufend	rezidivierter/refraktärer CLL und SLL	CRS Zytopenien Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung einer GVHD Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit	Finaler Studienbericht	Dezember 2036
<p>CLL: Chronische lymphatische Leukämie; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); GVHD: Graft-versus-host-disease; PSUR: Periodic Safety Update Report; RCR: Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); r/r: Rezidiert/refraktär; SLL: Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma); TLS: Tumorlyse-Syndrom</p>				

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 Empfehlungen zur Überwachung und zum Management von schweren neurologischen Nebenwirkungen, einschließlich Behandlungsalgorithmen, sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten. Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal Patientenpass Kontrolliertes Distributions-Programm 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Follow-up-Fragebogen für Ereignisse <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> KT-EU-472-5966: Q3 2023 ZUMA-8: Dez 2036

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
CRS	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen zur Überwachung und zum Management von CRS, einschließlich Behandlungsalgorithmen, sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation enthalten. • Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal • Patientenpass • Kontrolliertes Distributions-Programm 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up-Fragebogen für Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • KT-EU-472-5966: Q3 2023 • ZUMA-8: Dez 2036
Zytopenien	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen zur Überwachung des Blutbildes sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • ZUMA-8: Dez 2036
Infektionen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage Abschnitte 2 und 4 • Empfehlungen zur Überwachung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion vor, während und nach der KTE-X19-Infusion sind im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. • Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • ZUMA-8: Dez 2036
Hypogammaglobulinämie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 • Packungsbeilage Abschnitt 4 • Empfehlungen zur Überwachung der Immunglobulin-Level und zum Management durch Vorkehrungen zur Vermeidung von 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> • Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Infektionen, Antibiotikaprophylaxe und Immunglobulin-Ersatz sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZUMA-8: Dez 2036
Wichtige potentielle Risiken		
Sekundäre Malignität	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 Empfehlungen zur lebenslangen Überwachung hinsichtlich sekundärer Malignitäten sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZUMA-8: Dez 2036
Immunogenität	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.8 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZUMA-8: Dez 2036
RCR	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZUMA-8: Dez 2036
TLS	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ZUMA-8: Dez 2036

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Verschlechterung einer GVHD	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> ZUMA-8: Dez 2036
Fehlende Informationen		
Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> ZUMA-8: Dez 2036
Langzeitsicherheit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko-minimierung: <ul style="list-style-type: none"> Keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: <ul style="list-style-type: none"> Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> ZUMA-8: Dez 2036
CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); GVHD: Graft-versus-host-disease; RCR: Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlyse-Syndrom		

Schlussfolgerung

Der Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) und der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) kommen zu dem Schluss, dass der RMP Version 2.3 akzeptabel ist.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im RMP von Brexu-Cel benannten hinausgehen, bekannt [1, 2].

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation von Brexu-Cel sowie der CAT-Assessment Report herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA). Tecartus[®]: EPAR - Product information (SMPC). 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). CAT group of variations including an extension of indication assessment report. Tecartus. 2022.

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

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

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

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Blutbild-Untersuchung	Das Blutbild des Patienten ist nach der Tecartus-Infusion zu überwachen. (S. 10, Abschnitt 4.4 der SMPC)	ja
2	Bestimmung von Immunglobulinen	Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Tecartus zu überwachen. (S. 10, Abschnitt 4.4 der SMPC)	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation (EPAR-Product Information, SMPC) für Brexu-Cel ist September 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

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

Es wurde die Version 2022/Q3 des EBM-Katalogs verwendet.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency (EMA). Tecartus®: EPAR - Product information (SMPC). 2022.