

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3A

*Refraktäre oder rezidierte pädiatrische akute
lymphatische B-Zell-Leukämie*

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

Stand: 31.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	61
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	84
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	94
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Immunologische Subklassifikation der ALL.....	17
Tabelle 3-2: Wichtige prognostische Faktoren	18
Tabelle 3-3: Inzidenz der ALL (absolute Fallzahlen C91) nach Alter und Geschlecht gemäß ZfKD in Deutschland (Bezugsjahr 2019).....	27
Tabelle 3-4: Inzidenz der ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland.....	27
Tabelle 3-5: Entwicklung der Inzidenz der ALL (C91) bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland.....	31
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation [80].....	33
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-14: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin und Cyclophosphamid oder alternativ Cytarabin und Etoposid.....	53
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Arzneimittelkosten für die Chemotherapie vor der Tisagenlecleucel-Infusion, Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	59
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	60
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	61
Tabelle 3-20: Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom	73
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	84
Tabelle 3-22: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	85

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten..... 88

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 96

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
ABL	Abelson Murine Leukemia
ALL	akute lymphatische B-Zell-Leukämie
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products [<i>Arzneimittel für neuartige Therapie</i>]
ATMP-QS-RL	ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
AVP	Apothekenverkaufspreis
B-ALL	ALL-Fälle der B-Zelllinie
BCR	Breakpoint Cluster Region
BFM (-Gruppe)	Berlin-Frankfurt-Münster (-Gruppe)
CAR-T	Chimäre-Antigenrezeptor-T-Zellen
CD	Cluster of Differentiation [<i>Unterscheidungsgruppen</i>]
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CLS	Capillary Leak Syndrome [<i>Kapillarlecksyndrom</i>]
CR1	First Complete Remission [<i>erste Komplettremission</i>]
CR	Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]
CRi	Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]
CRS	Cytokine Release Syndrom [<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>]
cyCD	Cytoplasmic Cluster of Differentiation [<i>Zytoplasmatische Unterscheidungsgruppe</i>]
cyIgM	Cytoplasmic Immunoglobulin M [<i>Zytoplasmatisches Immunglobulin G</i>]
DFI	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation [<i>Disseminierte Intravasale Gerinnung</i>]

DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
DMSO	Dimethylsulfoxid
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	Euroqol-5 Dimensionen
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETV6-RUNX1	ETS variant transcription factor 6 [<i>Transkriptionsfaktor der ETS-Familie</i>]-RUNX Family Transcription Factor 1 [<i>RUNX1-Transkriptionsfaktor</i>] (Genfusionsprotein)
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization [<i>Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung</i>]
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	<i>German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphatic Leukemia</i>
GM-CSF	Granulocyte Monocyte Colony-stimulating Factor [<i>Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren</i>]
GvHD	Graft-versus-Host-Disease [<i>Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion</i>]
H1	Histamin-H1-Rezeptor
HAP	Herstellerabgabepreis
HBc	Hepatitis-B-Virus-Core (Antikörper)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-p24	Humanes Immundefizienz-Virus-p24 Virusprotein
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltherapie
i.v.	intravenös
iAMP21	Intrachromosomale Amplifikation des Chromosoms 21
ICCC	International Classification of Childhood Cancer

ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [<i>Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme</i>]
IEM	Isoliert extramedullär
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISCT	International Society for Cell and Gene Therapy
JACIE	Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
Konz.	Konzentrat
l	Liter
LC	Lymphozytendepletierende Chemotherapie
LL	Lymphoide Leukämien
Lsg.	Lösung
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
Max	Maximum
MD	Medizinischer Dienst
mg	Milligramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
Mio.	Million(en)
ml	Milliliter
MRD	Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]
NAT	Nucleic Acid Test [<i>Nukleinsäuretest</i>]
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGS	Next Generation Sequencing
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pädALL	pädiatrische akute lymphatische Leukämie
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study [<i>Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung</i>]

PASS	Post-Authorisation Safety Study [<i>Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung</i>]
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell [<i>mononukleäre Zellen des peripheren Blutes</i>]
PCR	Polymerase Chain Reaction [<i>Polymerasekettenreaktion</i>]
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
Ph	Philadelphia-Chromosom
PID	Patientenindividuelle Daten
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	rezidiert oder refraktär
RCL	Replication-competent Lentivirus [<i>Replikationskompetenter Lentivirus</i>]
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care
sIg	Surface Immunoglobulin [<i>Oberflächen-Immunglobin</i>]
SmPC	Summary of Product Characteristics [<i>Fachinformation</i>]
SZT	Stammzelltransplantation
TEL-AML1	Translokation ETS like Leukemia-Acute Myeloid Leukemia 1 (Fusionsgen aus TEL und AML1)
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WBC	White Blood Cell [<i>Weißer Blutzellen</i>]
WHO	World Health Organization [<i>Weltgesundheitsorganisation</i>]
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.

Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit im Rahmen der Darstellung von komplexen medizinischen Sachverhalten und Studienergebnissen wird innerhalb des vorliegenden Moduls das generische Maskulinum verwendet. Die Verwendung des generischen Maskulinums dient lediglich der sprachlichen Vereinfachung und bezieht sich inhaltlich auf Personen aller Geschlechter. Die Wahl dieser Form soll keinesfalls eine Benachteiligung oder Ausgrenzung anderer Geschlechter zum Ausdruck bringen. Vielmehr zielt sie darauf ab, den Text flüssig und verständlich zu gestalten, ohne dabei auf wiederholende oder umständliche Formulierungen zurückzugreifen. Es ist zu beachten, dass sämtliche Personen, unabhängig von ihrem Geschlecht, gleichermaßen einbezogen und angesprochen werden.

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.

Tisagenlecleucel ist eine gegen CD19 gerichtete autologe Immunzell-Therapie zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].

Das Modul 3A des vorliegenden Dossiers behandelt das Anwendungsgebiet der refraktären oder rezidivierten B-Zell-ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis zu 25 Jahren (pädALL).

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union (EU) aus dem Jahr 2014 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom), dem Jahr 2016 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) und dem Jahr 2021 (Follikuläres Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 [2–4]. Der Status wurde im Juli 2018 bzw. April 2022 bestätigt [5–7].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt. Für Orphan Drugs ist im Nutzenbewertungsverfahren daher nach § 35a SGB V zunächst keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt [8].

Die Novartis Pharma GmbH hat am 14. September 2018 gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Basis der eingereichten Unterlagen hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 7. März 2019 den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft. Dieser Beschluss wurde bis zum 15. März 2020 befristet. Auf Grundlage des – gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit § 8 Abs. 1 Nr. 5 des 5. Kapitels der G-BA VerfO – fristgerecht eingereichten Dossiers wurde vom G-BA am 17. September 2020 der „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ bestätigt.

Der G-BA Beschluss vom 17. September 2020 wurde bis zum 1. September 2023 befristet. Das vorliegende Dossier wird entsprechend zum Ablauf dieser Frist vorgelegt.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 26. Februar 2020 stattgefunden [9].

Da Tisagenlecleucel in der vorliegenden Indikation den Status eines Orphan Drugs besitzt, ist keine zVT zu benennen, die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber der Realversorgung (Standard of care, SOC) werden quantitative, adjustierte Vergleiche auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum als historische Kontrollen eingereicht (siehe Modul 4A).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/022124>, aufgerufen am 29.08.2023.
2. European Commission. Commission implementing decision of 29.4.2014 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2014.; 2014.
3. European Commission. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2016.; 2016.
4. European Commission. Commission implementing decision of 19.7.2021 relating to the designation of "Tisagenlecleucel" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council; 2021.
5. European Commission. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation DLBCL; 2018.
6. European Commission. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation B-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom; 2018.
7. European Commission. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation folliculäres Lymphom; 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen-V. Beratungsanforderung 2019-B-300. Tisagenlecleucel zur Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (ALL) 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition der akuten lymphatischen Leukämie

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung bei Kindern. Sie ist eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung des blutbildenden Systems und macht bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien aus [1]. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten, seit den 1960er Jahren steigt die Erfolgsrate der eingeführten Therapien jedoch stetig an [2–4].

Kennzeichen einer Leukämie ist die stark vermehrte Bildung unreifer, funktionsunfähiger weißer Blutkörperchen. Je nach Vorläufertyp der Tumorzelle werden myeloische und lymphatische, je nach Aggressivität des Krankheitsverlaufs akute und chronische Leukämien unterschieden. Die lymphatische Leukämie bezeichnet die Entwicklung funktionsunfähiger Lymphozyten (Lymphoblasten) aus lymphatischen Stammzellen, im Gegensatz zur Entstehung sogenannter myeloischer Blasten aus myeloischen Zellen. Eine akute Leukämie ist gegenüber der chronischen Form durch plötzliches Auftreten und sehr rasches Fortschreiten gekennzeichnet [5].

Von refraktärer ALL spricht man, wenn die Erkrankung auf eine Therapie überhaupt nicht anspricht. In klinischen Studien wird dies bspw. so operationalisiert, dass die ALL als refraktär definiert wird, wenn es nach Verabreichung von ein oder zwei Zyklen einer Standardtherapie nicht zu einer Komplettremission (CR = complete response) kommt [6–8]. Rezidierte Patienten sprechen dagegen zunächst zwar auf die Therapie an, es kommt im weiteren Verlauf aber zu einem Wiederauftreten der Erkrankung. Die rezidierte ALL ist wie folgt definiert: $\geq 5\%$ leukämische Blasten im Knochenmark oder leukämische Blasten an einem anderen Ort, z. B. im zentralen Nervensystem (ZNS) oder in den Hoden, bei einem Patienten, der zuvor eine Komplettremission (CR) erreicht hatte [9].

Pathogenese der ALL

In erster Linie entsteht die ALL durch (zyto-)genetische Veränderungen. Chromosomale Abnormalitäten, Aneuploidien und Genmutationen führen zu unterschiedlichen klinischen Verläufen mit jeweils anderem Therapieansprechen [10]. Bestimmte genetische und Immun-

defektsyndrome (z. B. Downsyndrom, Neurofibromatose vom Typ 1, Bloomsyndrom und Ataxia telangiectasia) erhöhen das ALL-Risiko bei Kindern [11, 12]. Genomweite Untersuchungen zu möglichen Assoziationen zeigen, dass bestimmte vererbte genetische Polymorphismen mit der Entwicklung einer ALL im Kindesalter assoziiert sind [13, 14].

Bei Rezidiven sind die leukämischen Blasten grundsätzlich auf zellulärer Ebene widerstandsfähiger gegen Medikamente als bei der Erstdiagnose. Wahrscheinlich wird dies durch medikamentenresistente Subklone bedingt, die bei Diagnose vorhanden sind oder die sich während der Therapie durch erworbene genomische Läsionen bilden [15, 16]. Verschiedene genetische Veränderungen und epigenetische Mechanismen werden bei einem Rezidiv häufiger beobachtet als bei einer Erstdiagnose. Diese entwickelte Resistenz erschwert die Behandlung mit jeder weiteren Therapielinie, weshalb mit jedem Rezidiv immer weniger Patienten auf eine Therapie ansprechen.

Klinische Symptomatik

Die sich rasant vermehrenden Lymphoblasten oder lymphatischen Blasten breiten sich unkontrolliert sowohl im Knochenmark, im Blut, in allen lymphatischen (wie etwa Lymphknoten und Milz) als auch in einigen nicht-lymphatischen Organen (z. B. ZNS, Hoden etc.) aus. Funktionsfähiges Knochenmark sowie ausgereifte Blutzellen aller blutbildenden Zellreihen werden im Verlauf der Erkrankung mehr und mehr verdrängt, wodurch lebenswichtige Funktionen wie Immunantwort oder Sauerstoffversorgung des Gewebes beeinträchtigt werden. Im weiteren Verlauf führt diese Knochenmarkinsuffizienz zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Blutbildung und damit zu Zytopenien aller drei Zellreihen [17].

Symptome der Knochenmarkinsuffizienz sind Blässe (Anämie), Blutungen (Thrombozytopenie) und Infektanfälligkeit bedingt durch Leukopenie oder Neutropenie. Extramedulläre Manifestationen, also Manifestationen außerhalb des Knochenmarks, sind häufig lokale oder generalisierte Lymphknotenschwellungen, die gewöhnlich schmerzlos sind. Nicht-lymphatische extramedulläre Lokalisationen sind beispielsweise Milz, Leber, Knochen, Knochenhaut oder Gelenke, ZNS sowie die Hoden. Eine meist asymptomatische Vergrößerung von Leber oder Milz ist bei Erstdiagnose bei etwa 60 bis 70 % der pädiatrischen Patienten zu beobachten [18–20].

Die für den Patienten spürbaren Folgen der medullären und extramedullären Manifestationen sind zunächst meist unspezifisch. Zu den Anfangssymptomen zählen z. B. Appetitlosigkeit, Reizbarkeit und Lethargie. Fieber tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten auf. Über ein Drittel der Patienten leidet unter Gehbehinderungen durch Knochenschmerzen oder Arthralgie als Folge der direkten Infiltration von Knochenhaut, Knochen oder Gelenken durch leukämische Zellen. Weniger häufig berichtet werden Symptome wie Kopfschmerz, Erbrechen, Atemnot, Oligurie und Anurie [18–20]. Bei ungeklärtem Fortbestehen eines dieser häufigen Anzeichen oder Symptome sollte ein Malignom als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden. Das klinische Bild einer rezidivierten ALL gleicht dem einer neu diagnostizierten ALL [21].

Diagnose

Besteht bei Kindern ein Leukämieverdacht, werden sie an ein Kinderkrebszentrum zur Abklärung überwiesen [22]. Knochenmarkbiopsien und Differenzialblutbild sind fester Bestandteil der Diagnostik. Immunphänotypisierung, Karyotypisierung, Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) und molekulargenetische Analysen des Knochenmarks oder der peripheren leukämischen Blutzellen tragen zur Diagnosestellung bei und dienen zur Bestimmung zytogenetischer Anomalien und der Risikostratifizierung [23].

Die Diagnose ALL kann gestellt werden, wenn im Knochenmark $> 25\%$ Lymphoblasten vorhanden sind [3]. Das Differenzialblutbild zeigt bei ALL-Patienten zum Diagnosezeitpunkt in der Regel eine Anämie, eine Thrombozytopenie und eine anomale Leukozytenzahl. Die Blutbild-Veränderungen prägen das klinische Bild. Die Leukozytenzahl kann zum Zeitpunkt der Diagnosestellung innerhalb einer Spanne von $0,1$ bis $1.500 \times 10^9 / l$ liegen (Median: $15 \times 10^9 / l$); bei etwas mehr als 50% der Patienten ist die Leukozytenzahl erhöht ($> 10 \times 10^9 / l$). Eine Neutropenie (< 500 Granulozyten / mm^3) ist ein häufiges Phänomen. Eine hauptsächlich reaktive Hypereosinophilie kann zur Diagnosestellung vorliegen. Auch eine verringerte Thrombozytenzahl (Median: $50 \times 10^9 / l$) kann zur Diagnosestellung vorliegen. Circa 75% der Patienten stellen sich mit normochromer und normozytärer Anämie vor, die mit einer normalen bis niedrigen Retikulozytenzahl assoziiert ist [11, 18, 24].

Die Diagnosemethoden bei einem ALL-Rezidiv entsprechen jenen der Erstdiagnose. Ein Rezidiv gilt als isoliertes Knochenmarkrezidiv, wenn im Knochenmark mindestens 25% Blasten vorhanden sind und kein Anhaltspunkt für eine extramedulläre Beteiligung, außerhalb des Knochenmarks, besteht. Ein isoliertes extramedulläres (IEM) Rezidiv wird diagnostiziert, wenn ein histologisch / zytologisch gesicherter extramedullärer Befall und weniger als 5% lymphoblastische Leukämiezellen im Knochenmark vorliegen. Kombinierte Rezidive zeigen einen histologisch / zytologisch gesicherten extramedullären Befall bei Nachweis von $\geq 5\%$ Blasten im Knochenmark [23].

Am häufigsten kommt ein extramedulläres Rezidiv im ZNS und in den Hoden vor [25]. Hodenrezidive können ein- oder beidseitig auftreten und werden im Normalfall nach dem Erkennen einer schmerzlosen Hodenvergrößerung diagnostiziert. Zur endgültigen Diagnose sind eine Biopsie oder Orchiektomie des betroffenen Hodens notwendig sowie die Biopsie des anderen klinisch symptomfreien Hodens. Die Diagnose eines ZNS-Rezidivs erfordert eine Liquorpunktion und kann gestellt werden, wenn > 5 Leukozyten pro mm^3 Liquor und morphologisch eindeutig identifizierbare lymphoblastische Leukämiezellen oder eine bioptisch gesicherte intrakranielle Raumforderung vorliegen [3]. Andere Regionen, in denen extramedulläre Rezidive auftreten können, sind das Mediastinum, Haut, Knochen und Muskeln, die Prostata oder andere abdominale Organe sowie das Auge [26].

Klassifikation

Klassifikation gemäß World Health Organization (WHO)

Die im klinischen Alltag gebräuchliche WHO-Klassifikation [27] der pädiatrischen ALL umfasst drei wesentliche immunologische Typen: akute Leukämien mit unklarer Linienzugehörigkeit (selten), B-lymphoblastische Leukämien und T-lymphoblastische Leukämien. Gemäß dem Kompetenznetz Leukämie entspringen drei Viertel der ALL-Fälle der B-Zelllinie und laut GMALL-Studien handelt es sich bei 76 % der Erwachsenen um B-Linien-ALL [2, 17]; andere Quellen geben an, dass 85 % der ALL bei Kindern zur B-Zelllinie gehören [28]. Die weitere Subtypen-Unterteilung orientiert sich an den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, die der Ursprung der entarteten Zellen sind. Genetische Anomalien wie Translokationen bilden ein weiteres Kategorisierungsmerkmal [27, 29]. Aktuell wird die Publikation einer neuen Version der WHO-Klassifikation vorbereitet. Diese lässt jedoch keine Änderung bzgl. der grundlegenden Einteilung erkennen [30].

Immunphänotypisierung

Durchflusszytometrische Verfahren dienen der Bestimmung von ALL Subtypen, basierend auf den Entwicklungsstadien der ursprünglichen lymphatischen Vorläuferzellen. Charakteristische Zelloberflächenmarker definieren den Immunphänotyp [17]. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante B-Zell-ALL lässt sich in B-Vorläufer-ALL und reife B-ALL unterteilen. Die B-Vorläufer-ALL umfasst die Subtypen pro-B-ALL, common B-ALL und prä-B-ALL (Tabelle 3-1) [17].

Tabelle 3-1: Immunologische Subklassifikation der ALL

Subgruppe	Immunphänotypisierung
B-Linien-ALL	HLA-DR+, TdT+, CD19+ u. / o. cyCD79a+ u. / o. cyCD22+
B-Vorläufer-ALL	
Pro-B	CD10-
c- (common)	CD10+
Prä-B	cyIgM+
Reife B	TdT-, CD34-, sIg+
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: DGHO [31]	

Prognostische Faktoren

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

Tabelle 3-2: Wichtige prognostische Faktoren

Faktor	Günstige Prognose	Ungünstige Prognose
Alter	Ein bis zehn Jahre	≥ zehn Jahre
Phänotyp / Zytogenetik	Translokation t(12;21) / TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)	Translokation t(9;22) / BCR-ABL (Ph+)
Leukozytenzahl	< 20 x 10 ⁹ / l	> 100 x 10 ⁹ / l
Erreichen und Dauer der ersten Komplettremission (CR1)	≥ 36 Monate	< 18 Monate
Minimale Resterkrankung (MRD)	Negativ nach fünf Wochen	Positiv (> 10 ⁻³) nach zwölf Wochen
Lokalisation des Rezidivs	Kombiniertes Knochenmark- / extramedulläres Rezidiv	Isoliertes Knochenmarkrezidiv
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: Conter et al. 2004, Barry et al. 2007, S1-Leitlinie zur Behandlung der ALL im Kindesalter 2016 [18, 23, 32]		

Alter

Ein höheres Lebensalter (≥ zehn Jahre) bei Diagnosestellung ist mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines B-ALL-Rezidivs assoziiert [32, 33]. Für Jugendliche (15 bis 18 Jahre) besteht eine schlechtere Prognose als für Kinder. Das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose liegt in diesem Alterssegment nach fünf Jahren bei 81 %. Bei Kindern (ein bis zehn Jahre) liegt das Fünfjahresüberleben bei 92 % [32].

Phänotyp / Zytogenetik

Zytogenetische Anomalien zeigen mit einem höheren Patientenalter ein ungünstigeres Profil [30]. Bei bis zur Hälfte der ein- bis zehnjährigen Kinder mit B-ALL kommt entweder die prognostisch günstige Translokation t(12;21) oder eine Trisomie der Chromosomen 4, 10 und 17 vor. Dies ist bei Patienten im Alter von 20 Jahren und älter selten [34, 35]. Umgekehrt kommt eine intrachromosomale Amplifikation des Chromosoms 21 (iAMP21) häufiger in der Population junger Erwachsener vor als bei jüngeren Patienten [34, 36, 37]. Gleiches gilt für die Translokation t(9;22), die im Philadelphia-Chromosom (Ph) oder im BCR-ABL-Fusionsprotein resultiert (BCR: Breakpoint Cluster Region; ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1) [34]. Patienten mit einer Philadelphia-Chromosom positiven ALL

(Ph+ ALL) haben eine schlechtere Prognose [38]. Die Behandlungsergebnisse konnten durch die Ergänzung der Chemotherapie um Tyrosinkinaseinhibitoren verbessert werden [39–41].

Leukozytose

Ein starker prognostischer Faktor ist das Ausmaß der Erhöhung der Leukozytenzahl. Die Leukozytenzahl zur Diagnose kann Werte im Bereich von $0,1$ bis $1.500 \times 10^9 / l$ annehmen. Eine deutliche Erhöhung der Leukozytenzahl ($> 100 \times 10^9 / l$) kommt bei 10 bis 15 % der Patienten vor und geht mit einer schlechten Prognose einher [18, 23].

Erreichen und Dauer der ersten Komplettremission (Complete Remission, CR1)

Im Hinblick auf den Verlauf der Erkrankung spielt die Remissionsbeurteilung, d. h. die Bestimmung einer vollständigen Remission (CR) oder einer Komplettremission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes (CRi) mit neuen Methoden (Molekulargenetik, FISH, Durchflusszytometrie) sowohl am Ende der Induktionstherapie als auch im weiteren Therapieverlauf zu definierten Zeitpunkten eine entscheidende Rolle [23]. Insbesondere das Erreichen einer ersten Komplettremission (CR1) und deren Dauer sind wesentliche Prognosefaktoren. Primär refraktäre Patienten und Patienten mit einem frühen Rezidiv, definiert als Auftreten innerhalb von 18 Monaten nach Diagnosestellung, sind Populationen mit besonders ungünstiger Prognose: Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit frühem Rezidiv liegt bei 25 %. Demgegenüber liegt bei Rezidiven, welche mehr als 18 Monate nach Diagnose und innerhalb von 6 Monaten nach dem Abschluss der ersten Therapie auftreten, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 30 %. Liegen zwischen dem Abschluss der ersten Therapie und dem Auftreten des ersten Rezidivs mehr als 6 Monate, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate vor Einführung von CAR T Zelltherapien 60 % [42].

Lokalisation des Rezidivs

Die Lage des Rezidivs ist ein weiterer prognostisch bedeutender Faktor. Isolierte Knochenmarkrezidive sind am häufigsten und kommen in 57 % der Fälle vor. Der Rest besteht aus isolierten ZNS-Rezidiven (21 % der Fälle), isolierten Hodenrezidiven (5 % der Fälle), anderen extramedullären Manifestationen mit oder ohne ZNS-Beteiligung (3 %) und kombinierten Knochenmarkrezidiven mit extramedullärem Anteil (14 %) [43]. Patienten mit isoliert extramedullärem Rezidiv haben eine gute Prognose, während die schlechtesten Ergebnisse bei isolierten Knochenmarkrezidiven zu beobachten sind. Patienten mit kombiniertem Knochenmark- und extramedullärem Befall haben mittlere Prognosen [43].

Minimale Resterkrankung

Die Minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*; MRD) ist definiert als das Vorhandensein leukämischer Zellen nach Therapie unter der Nachweisgrenze herkömmlicher morphologischer Methoden, jedoch innerhalb der Nachweisgrenzen sensitiverer Methoden [44]. Die MRD ist ein relevanter prognostischer Marker der ALL. Eine Untersuchung von pädiatrischen Patienten mit rezidivierter ALL zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen MRD-Negativität und der Prognose. Das Fehlen einer MRD war mit

einem deutlichen Überlebensvorteil korreliert: So lag das Fünfjahresüberleben bei 49 %, wenn nach Therapie eine MRD nachweisbar war, aber bei 88 %, wenn dies nicht der Fall war (MRD negativ) [45]. Die am häufigsten genutzten Methoden zur Quantifizierung der MRD sind die Durchflusszytometrie und die PCR. Die Durchflusszytometrie erlaubt, Leukämie-assoziierte Immunphänotypen mit einer Detektionsgrenze von 0,01% der mononukleären Knochenmarkszellen nachzuweisen. Mit Hilfe der PCR können Fusionsgene wie bspw. BCR-ABL1 nachgewiesen werden, wobei hier die Empfindlichkeit bei 0,001 % der mononukleären Knochenmarkszellen liegt. Mit neueren Methoden wie NGS (Next Generation Sequencing) lässt sich die Empfindlichkeit nochmals 10fach steigern, so dass ein Nachweis bei nur 0,0001 % (1 von 1 Mio.) betroffener mononukleärer Knochenmarkszellen möglich ist [44].

Weitere relevante prognostische Faktoren

Neben den oben genannten Faktoren sind einige weitere für die Prognose von Bedeutung, die im Rahmen einer systematischen Recherche (für einen adjustierten indirekten Vergleich, siehe Modul 4A) identifiziert wurden [46]:

- Rearrangement des MLL-Gens sind mit einer schlechteren Prognose verknüpft
- Anzahl der Rezidive
- Anzahl der Vortherapien
- Art und Zeitpunkt einer hämatopoetischen Stammzelltherapie (HSZT) sowie anschließende MRD-Level

Charakterisierung der Zielpopulation

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) (das in diesem Modul 3 betrachtete Anwendungsgebiet).

Bei der Zielpopulation handelt es sich aufgrund der primär refraktären bzw. rezidivierten Erkrankung um Patienten mit einer schlechten Prognose. Die therapeutischen Möglichkeiten für dieses Patientenkollektiv waren bisher sehr begrenzt (siehe Abschnitt 3.2.2).

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 Behandlung der ALL unterscheidet sich nicht zwischen Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Laut ESMO-Leitlinie sollen sich Behandlungsprotokolle für junge Erwachsene an pädiatrischen Behandlungsprotokollen orientieren [47]. Es werden, in Abhängigkeit von der patientenindividuellen Situation und der Therapielinie, verschiedene Chemotherapie- bzw. Reinduktionsprotokolle mit oder ohne nachfolgende allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) als mögliche Therapieoptionen eingesetzt oder eine palliative Versorgung eingeleitet.

Die Primärbehandlung dient dem Erreichen einer kompletten Remission mit dem Ziel der Heilung. Sie besteht aus einer mehrwöchigen Induktionstherapie mit anschließender Konsolidierungstherapie und einer nachfolgenden Erhaltungstherapie [3]. Die Gesamtdauer der Erstlinienbehandlung beträgt in etwa zwei Jahre.

Verbesserungen der Behandlungsprotokolle haben in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlichen Steigerung der Überlebensrate geführt [48]. Trotz Fortschritten in der Behandlung sprechen etwa 20 % der pädiatrischen ALL-Patienten entweder nicht auf die initiale Therapie an oder erleiden im Anschluss an die Therapie ein Rezidiv [48].

Sowohl die aktuelle Leitlinie der DGHO als auch die der NCCN verweisen darauf, dass CAR-T-Zelltherapien bzw. Tisagenlecleucel eine zusätzliche Therapieoption bei pädiatrischer ALL und junger Erwachsenen ALL darstellen [17, 44].

Refraktäre Patienten oder Patienten mit einem Rezidiv nach mindestens zwei Therapielinien

Bei den Patienten, die nach zwei oder mehr Chemotherapie-Zyklen keine komplette Remission erreichen, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung [6]. Primär refraktäre Patienten haben eine schlechte Prognose. Das Fünfjahresüberleben liegt bei 30 % [49], es existiert keine Standardbehandlung. Für diese Patienten kann mit einer konventionellen Chemo- bzw. zielgerichteten Therapie kein komplettes Ansprechen (CR1) erreicht werden kann. Es gibt für diese Patienten die Option einer palliativen Therapie auf Basis einer konventionellen Chemo- bzw. zielgerichteten Therapie, zusätzlich seit 2018 aber auch die Möglichkeit einer CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel, wodurch Aussicht auf eine langfristige Remission und Heilung der Erkrankung besteht [17, 44, 50, 51].

Von den Patienten, die auf eine Erstlinientherapie ansprechen (CR1), erleiden etwa 21 % ein Rezidiv [43]. Zwar zeigen 83 % der Patienten mit Frührezidiv bzw. 93 % der Patienten mit

Spätrezidiv nach CR1 zunächst ein Ansprechen auf die Zweitlinientherapie, 73 % der Patienten erleiden aber innerhalb von fünf Jahren ein weiteres Rezidiv. Auf eine Drittlinientherapie spricht nur noch weniger als die Hälfte der Patienten an (44 %) und nur 15 % der Patienten sind nach fünf Jahren noch rezidivfrei. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei einem Rezidiv nach der ersten Komplettremission bei rund 30 % und sinkt für Patienten mit einem zweiten oder weiterem Rezidiv auf unter 10 % [52, 53].

In der S1-Leitlinie wird zur Behandlung der ALL bei Kindern im Falle eines Rezidivs generell die Aufnahme in klinische Studien empfohlen [23]. Auch das *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sieht einen Einschluss in eine klinische Studie als bevorzugte Option [44]. Die DGHO-Leitlinien verweisen auf die vielversprechenden Ergebnisse, die zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei der ALL vorliegen [17].

Bei Anwendung einer konventionellen oder zielgerichteten Therapie bei rezidierten Patienten ist das Ziel, eine erneute komplette Remission und die anschließende Stammzelltransplantation (alloSZT) als potenziell kurative Therapieoption zu erreichen, sofern die Patienten individuell dafür geeignet sind. Mangels passenden Stammzellspenders oder aufgrund von Komorbiditäten bedingt durch die Grunderkrankung oder vorangegangene Therapielinien scheidet bis zu 50 % der Patienten für eine Behandlung mit einer alloSZT aus [17].

Die empfohlenen Therapieregime für die Rezidivsituation orientieren sich dabei vorwiegend an den Schemata der verschiedenen Studiengruppen. So nennt die S1-Leitlinie eine Reihe von Wirkstoffen, die vorzugsweise zur Reinduktion eingesetzt werden sollen. Grundsätzlich kommt daraus nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz. Ein Standardprotokoll wird nicht empfohlen, doch wird insbesondere auf das Behandlungsprotokoll der ALL-BFM-Gruppe (BFM: Berlin-Frankfurt-Münster) Bezug genommen [23].

Die eingesetzten Hochdosischemotherapie-Regime sind oft mit opportunistischen Infektionen, Mukositis, zentralen oder peripheren Neuropathien, Osteonekrosen, Embolien, Endokrinopathien, Nierentoxizität und Pankreatitis assoziiert [54]. Zusätzlich besteht durch die intensive Therapie grundsätzlich ein Risiko für Folgeerkrankungen und Toxizitäten. Zu den kurz- und langfristigen Toxizitäten zählen Neutropenien, Infektionen, Neurotoxizität, Kardiotoxizität, Thrombosen und Osteonekrosen [55]. 1 bis 2 % der pädiatrischen ALL-Patienten versterben aufgrund Chemotherapie-bedingter Toxizität, noch bevor eine Remission erreicht wurde, weitere 1 bis 2 % versterben aufgrund von Toxizitäten in der Remissionsphase [56]. Patienten mit refraktären Erkrankungen leiden unter diesen Nebenwirkungen ohne erfolgreiches Erreichen eines Ansprechens. Patienten mit mehrfachen Rezidiven sind durch die wiederholte intensive Behandlung einem höheren Risiko für therapieassoziierte Schäden ausgesetzt. Rezidive erhöhen außerdem das Risiko von Sekundärmalignomen [57].

Fortschritte in der Therapie wurden in diesem therapeutischen Einsatzgebiet zuletzt mit Inotuzumab-Ozogamicin (zugelassen für erwachsene CD22-positive B-Vorläufer-ALL Patienten) [58] und Blinatumomab (zugelassen für Erwachsene und Kinder mit ALL) erreicht [59]. Beide Substanzen zeigten in der Behandlung von Rezidiven und Chemotherapie-refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL als Brückentherapien zur alloSZT, verglichen mit

Standardchemotherapien, signifikant bessere Ergebnisse [31]. Die Rate an kompletten Remissionen, als Voraussetzung für eine erfolgreiche alloSZT, konnte mit Blinatumomab erhöht werden. Dennoch bleibt der Anteil an Patienten, die eine komplette Remission erreichen, mit 39 % niedrig. Die Remissionsdauer ist in der Regel kurz, das mediane rückfallfreie Überleben liegt bei 4,4 Monaten. Bei der Anwendung von Blinatumomab traten u. a. Anämie (36 %), Thrombozytopenie (21 %), Febrile Neutropenie (17 %), Hypokaliämie (17 %), erhöhte ALT bzw. AST (16 % bzw. 11 %) und ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 6 % der Patienten auf [53, 60].

Eine Option mit kurativem Potenzial ist die CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel, welche seit 2018 zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie und seit 2022 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen ist.

Patienten mit Rezidiv nach allogener Transplantation

Trotz des potentiell kurativen Ansatzes einer allogenen Stammzelltransplantation erleiden 29,2 % der Patienten nach einer erfolgreichen ersten Transplantation ein Rezidiv, die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei 59,7 % [53]. Wird eine Transplantation trotz des fehlenden Ansprechens auf die Induktionstherapie durchgeführt, liegt die Zweijahresüberlebensrate bei nur 15,3 % [61].

Mit jedem weiteren Rezidiv sinkt der Anteil der Patienten, die tatsächlich eine alloSZT erhalten können, weiter und liegt nach zweitem oder drittem Rezidiv bei nur noch 22 % bzw. 9 % [62]. Ein Teil der Patienten, die nach einer alloSZT einen Rückfall erleiden, kann ein weiteres Mal transplantiert werden. Eine Analyse des CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) Registers gibt 17,3 % für die Häufigkeit einer zweiten alloSZT an. Die Überlebenschancen für diese Patienten sind jedoch gering: Die Fünfjahresüberlebensrate für Patienten nach einer zweiten alloSZT fällt auf 21,6 % und das mediane Gesamtüberleben liegt bei 12,9 Monaten. Oft bleibt diesen Patienten nur noch eine palliative Behandlung oder der Einschluss in eine Studie mit experimenteller Therapie.

Bei der Therapieentscheidung ist neben der Erfolgsaussicht auch die Schwere des Eingriffs zu berücksichtigen. In einer retrospektiven Analyse wurde das mit einer allogenen Transplantation verbundene durchschnittliche Mortalitätsrisiko auf 22,1 % beziffert. Die Hauptursachen hierfür sind interstitielle Pneumonien, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen und Infektionen [63, 64]. Zudem ist die Transplantation mit weiteren schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen assoziiert [65–67].

Zu den Spätfolgen einer allogenen Stammzelltransplantation gehören [68]:

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

Darüber hinaus kann bei einigen Patienten die Entwicklung von Zweitmalignomen nach erfolgreicher Transplantation beobachtet werden. Dies ist eine seltene, aber schwerwiegende Konsequenz der Erkrankung und ihrer Therapie [53].

Zusammenfassend handelt es sich beim Patientenkollektiv der Kinder, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL um Patienten in einer schwierigen Therapiesituation und mit ungünstiger Prognose, d. h. einer sehr kurzen Lebenserwartung. Diese Patienten wurden bereits mehrfach erfolglos behandelt und haben daher einen besonderen und dringenden Therapiebedarf. In dieser schwierigen Therapiesituation bietet der Einsatz von Tisagenlecleucel eine Behandlungsoption mit kurativem Potenzial.

Als Behandlungsoptionen kamen bis zur Zulassung von Tisagenlecleucel nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder palliative Strategien in Frage, wovon lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz darstellt. Sie wird hauptsächlich in zweiter Linie eingesetzt. Spätere oder wiederholte Transplantationen sind lediglich Ausdruck der fehlenden Therapiealternativen. Die alloSZT ist eine mit schweren Nebenwirkungen verbundene Option und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Therapieansprechen auf Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet können diese Voraussetzungen nicht erfüllen. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab-Ozogamicin bei Erwachsenen oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, jedoch nicht als eigener kurativer Ansatz. Mehrfache Behandlungsversuche mit bisherigen Optionen ohne nachhaltigen Erfolg lassen nur äußerst geringe Erfolgchancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategien für Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv oder wiederholt fehlendem Ansprechen erwarten. Durch Tisagenlecleucel konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab [69, 70].

In der **ELIANA**-Studie lag die Überlebensrate für das Full Analysis Set (FAS) nach einem Jahr bei 77,4 %, nach 24 Monaten bei 68,1 % und nach 48 Monaten bei 59,3 %. Dabei zeigt sich weiter eine mit anderen Therapieoptionen bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens

bzw. ein stabiles Plateau ab Monat 24 bei über 50 % für das Full Analysis Set (FAS: siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3 dieses Dossiers).

Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Dies gilt für das Erreichen eines frühen Gesamtansprechens (83,8 %) innerhalb von 6 Monaten (im FAS) ebenso wie für die Dauer des Ansprechens: Nach 33 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein stabiles Plateau mit 54,4 % (siehe Modul 4A, Abschnitt 4.3 dieses Dossiers).

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund der Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Auch für die unter Fachgruppen diskutierten CAR-T spezifischen Nebenwirkungen, das CRS und neurologische Ereignisse, welche in der Regel nach wenigen Tagen auftreten und in wenigen Tagen aufgelöst sind, gibt es Behandlungsempfehlungen. Trotz des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigen nach einem Jahr 70,8 % (EQ-5D-VAS) bzw. 82,6 % (PedsQL) eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität (Modul 4A, Abschnitt 4.3).

Für Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel seit 2018 eine reelle Chance auf Heilung und verbessert die Prognose dieser Patienten drastisch.

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.

Prävalenz und Inzidenz der ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Die ALL macht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien aus [1] und ist damit die häufigste Krebserkrankung in diesem Alterssegment. Nach der Gruppierung der Diagnosen gemäß International Classification of Childhood Cancer (ICCC) werden Leukämien in mehrere Subgruppen untergliedert, darunter die Subgruppe 1a der lymphoiden Leukämien (LL). Bei Kindern besteht die Subgruppe 1a zu mehr als 98 % aus akuten lymphatischen Leukämien (ALL), sodass die Bezeichnungen LL und ALL in einigen Publikationen, wie bei Coebergh 2006, synonym verwendet werden [1]. Der Altersgipfel liegt bei zwei bis vier Jahren [71].

Die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland wird durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) auf Basis der Landeskrebsregister ermittelt. Das ZfKD betont jedoch, dass es sich noch um Schätzungen handelt, da die Erfassung erst seit Kurzem flächendeckend ist und somit noch nicht aus jedem Bundesland belastbare Daten vorliegen. Angaben zur Prävalenz liegen nur für die Gesamtheit der Leukämiefälle vor. Die Fünfjahresprävalenz für Leukämie im Alterssegment von 0 bis 44 Jahren liegt auf Basis des Bezugsjahres 2019 bei 2.850 Fällen für Jungen / Männer und bei 2.134 Fällen für Mädchen / Frauen [72]. Da der ALL-Anteil an den Leukämien stark altersabhängig ist, kann auf dieser Basis keine Prävalenz für die ALL ermittelt werden. Zur Ermittlung der Inzidenz der ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (0 bis 25 Jahre) können näherungsweise die Fälle im Alter von 0 bis 29 Jahren herangezogen werden (Tabelle 3-3). In den Jahren seit 2009, also seit der flächendeckenden Erhebung der Krebsfälle, bis zum letzten im Krebsregister abgebildeten Jahr 2019 schwankten die absoluten Fallzahlen zwischen 561 und 619 [73].

Tabelle 3-3: Inzidenz der ALL (absolute Fallzahlen C91) nach Alter und Geschlecht gemäß ZfKD in Deutschland (Bezugsjahr 2019)

Inzidenz der ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen			
Alter in Jahren	Insgesamt	Mädchen / Frauen	Jungen / Männer
0 bis 4	247	132	115
5 bis 9	131	40	91
10 bis 14	81	31	50
15 bis 19	50	14	36
20 bis 24	46	17	29
25 bis 29	31	10	21
Summe	586	244	342
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) [73]			

Die Angabe zur Inzidenz der ALL im Alter von 0 bis 29 Jahren überschätzt die Inzidenz im Anwendungsgebiet, da die Zulassung nur die Altersgruppe der 0- bis 25-Jährigen umfasst. Für den Anteil der 25-Jährigen im Segment von 25 bis 29 Jahren sind keine Angaben ermittelbar. Eine genaue Angabe für dieses Alterssegment ist anhand der Daten des ZfKD nicht möglich. Als Untergrenze für die Ermittlung der Patientenzahlen wird das Segment der 0- bis 24-Jährigen herangezogen, als Obergrenze das Segment der Null- bis 29-Jährigen (Tabelle 3-4). Damit ergibt sich aus dem Bezugsjahr 2019 eine Spanne von 555 bis 586 Fällen pro Jahr. Der Bevölkerungsstand in Deutschland beträgt auf Grundlage der Fortschreibung des Zensus 2011 zum Stichtag 31.12.2021 etwa 83,2 Millionen Einwohner [74]. Daraus errechnet sich eine jährliche Inzidenz von 0,67 ($555 / 83,2 \text{ Millionen} \times 100.000$) bis 0,70 ($586 / 83,2 \text{ Millionen} \times 100.000$) je 100.000 Einwohner.

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

Inzidenz der ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (geschätzte Fallzahl)		
	Fallzahl	Jährliche Inzidenz je 100.000 Einwohner^a
0 bis 24 Jahre (Minimum)	555	0,67
0 bis 29 Jahre (Maximum)	586	0,70
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Ermittelt auf Basis einer Bevölkerungszahl von 83,2 Mio. (Stand: 31.12.2021) [74]		

Das Deutsche Kinderkrebsregister (DKKR) bezieht sich auf die lymphatische Leukämie (die nach Angabe des DKKR früher als ALL bezeichnet wurde) und nennt alters- und

geschlechtsspezifische Inzidenzraten, jedoch keine Rate bezogen auf die Gesamtbevölkerung. Für den Zeitraum von 2009 bis 2018 wurden im DKKR jährlich im Mittel 486 Fälle der lymphatischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen bis <18 Jahren erfasst. Insgesamt wurden für den Zeitraum 2009 bis 2018 4.836 Fälle registriert, wobei das DKKR von einer nahezu vollständigen Erfassung ausgeht. Für die Altersgruppe der 14- bis 17-Jährigen werden für den Zehnjahreszeitraum 2009 bis 2018 457 Fälle genannt, also rund 46 jährlich. Dies entspricht etwa 12 je Altersjahrgang ($46 / 4 = 12$) [71]. Nimmt man an, dass diese Häufigkeit auch für die Jahrgänge 18 bis 24 gilt, so wäre mit weiteren 84 Fällen für diese Altersgruppen zu rechnen ($12 \times 7 = 84$). Somit läge die jährliche Fallzahl von lymphatischen Leukämien für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene von 0 bis 24 Jahren bei insgesamt 541 Fällen ($457 + 84 = 541$), was sehr gut mit der Fallzahl von 555 übereinstimmt, die das ZfKD für 2019 berichtet.

Entsprechend einer systematischen Aufarbeitung internationaler lokaler und regionaler Angaben zur Inzidenz der ALL von Katz et al. 2015 [75] liegt die Inzidenz in Deutschland (ermittelt auf Basis mehrerer lokaler Register) insgesamt bei etwa 1,7 je 100.000 Einwohner, bei Kindern und Jugendlichen (0 bis 19 Jahre) bei etwa 3,4 je 100.000 Einwohner im entsprechenden Alterssegment und bei Erwachsenen ab 20 Jahren bei etwa 0,7 je 100.000 Einwohner im entsprechenden Alterssegment. Die Rate an Neuerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 19 Jahre in Deutschland wird von Katz et al. mit 460 bis 510 im Jahr 2015 angegeben, was in etwa den Angaben des ZfKD entspricht [75]. Da die Daten von Katz et al. aber nur die Alterssegmente von Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahre und Erwachsene ab 20 Jahre abdecken, erfolgen die weiteren Berechnungen auf Basis der Angaben der ZfKD-Daten.

B-Zell-ALL

Da Tisagenlecleucel nur zur Anwendung bei ALL der B-Zelllinie zugelassen ist, beschränkt sich die Zielpopulation auf Patienten mit B-Zell-ALL. Gemäß Kompetenznetz Leukämie und DGHO entspringen 75 % der ALL-Fälle bei Erwachsenen der B-Zelllinie; in den Studien der in Deutschland etablierten GMALL-Gruppe (German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) betrug der Anteil 76 %. Andere Quellen nennen für Kinder einen Anteil von rund 85 % [2, 17, 28]. Es ergibt sich auf dieser Basis (76 bis 85 %) eine Spanne der B-Zell-ALL-Neuerkrankungen von 422 bis 498 für das Alterssegment von 0 bis 25 Jahren ($555 \times 0,75$ bzw. $586 \times 0,85$).

Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet

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

- bei refraktärer Erkrankung,
- bei Rezidiv nach Stammzelltransplantation,
- Rezidiv nach mindestens zwei Therapielinien

Die Patientenanteile in den einzelnen Segmenten werden im Folgenden ermittelt.

Refraktäre Patienten oder Patienten mit einem Rezidiv nach mindestens zwei Therapielinien

Angaben zum Anteil der therapierefraktären Patienten liefert die Arbeit von Schrappe et al. [76]. Diese retrospektive Auswertung der Daten von 14 internationalen Studiengruppen zeigt, dass 1.041 von 44.017 Patienten (2,4 %) im Alter von 0 bis 18 Jahren mit neu diagnostizierter ALL nicht auf die initiale Therapie ansprechen. Die Rate der Therapieversager schwankt dabei, je nach Studiengruppe, zwischen 1,4 und 4,9 %. Dies ist vermutlich durch unterschiedliche Induktionsschemata bedingt. Von 422 bis 498 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL sprechen basierend auf den berichteten Anteilen insgesamt 6 bis 24 Patienten ($422 \times 1,4 \%$ bzw. $498 \times 4,9 \%$) nicht auf die Therapie an.

Etwa 21 % der Patienten mit ALL erleiden nach Behandlung ein Rezidiv (89 bis 105 Patienten; $422 \times 21 \%$ bzw. $498 \times 21 \%$) und erhalten daher eine Zweitlinientherapie [43]. Auf eine Zweitlinientherapie sprechen zwar 83 % der Patienten mit Frührezidiv bzw. 93 % der Patienten mit Spätrezidiv zunächst an (74 bis 98 Patienten; $89 \times 83 \%$ bzw. $105 \times 93 \%$). Studiendaten der BFM-Studiengruppe ist zu entnehmen, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Ansprechen auf Zweitlinientherapie ein Rezidiv entwickeln (51 % bis 59 %). Demnach rezidivieren 38 bis 58 Patienten nach einer Zweitlinienbehandlung ($74 \times 51 \%$ bzw. $89 \times 59 \%$) [77–79]. Refraktär hinsichtlich einer Zweitlinientherapie zeigen sich 7 bis 17 % der Patienten (sechs bis 18 Patienten; $89 \times 7 \%$ bzw. $98 \times 17 \%$) [62]. Insgesamt entwickeln 44 bis 76 Patienten ein zweites oder späteres Rezidiv oder sind refraktär auf eine Zweitlinientherapie.

Patienten mit Rezidiv nach allogener Transplantation

Als Erstlinientherapie erhalten nur 1,2 bis 2,7 % der Patienten eine alloSZT [35]. Bezogen auf die Zahl der Patienten mit B-Zell-ALL sind das fünf bis 13 Patienten ($422 \times 1,2 \%$ bzw. $445 \times 2,7 \%$). Die Rezidivrate nach der ersten Stammzelltransplantation liegt bei etwa 30 % [53]. Von den 5 bis 13 Patienten mit Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie rezidivieren demnach 2 bis 4 Patienten.

Korrektur der Doppelerfassung (Rezidiv nach Erstlinien-Stammzelltransplantation und rezidiviert oder refraktär auf die zweite Therapielinie)

Das Segment der 44 bis 76 Patienten, die ein zweites oder späteres Rezidiv entwickeln oder refraktär auf eine Zweitlinientherapie sind, umfasst grundsätzlich auch die Patienten, die nach Erstlinien-Stammzelltransplantation ein Rezidiv entwickeln (3 Patienten) und auf eine nachfolgende Therapie nicht angesprochen oder ein Rezidiv entwickelt haben. Näherungsweise wird angenommen, dass etwa die Hälfte dieser Patienten auch rezidiviert oder refraktär auf die zweite Therapielinie ist. 2 Patienten sind damit doppelt erfasst. Nach Korrektur um die Doppelerfassung umfasst das Segment der Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität auf eine zweite oder spätere Therapielinie somit insgesamt 42 bis 74 Patienten.

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

Die Prävalenz wird in der Datenbank des ZfKD nur für die Gesamtheit der Leukämiefälle bis zum Jahr 2019 berichtet. In der Altersgruppe von 0 bis 44 Jahren zeigt sich bei der 5-Jahres-Prävalenz ein Trend zu einem kontinuierlichen Rückgang von 5.767 Fällen im Jahr 2010 auf 4.984 Fälle im Jahr 2019 [72].

Hinsichtlich der Inzidenz gibt es keine Hinweise auf wesentliche Änderungen über die nächsten fünf Jahre. Betrachtet man die Daten des ZfKD von 2009 bis 2016, also ab dem Zeitpunkt, zu dem die Landesregister flächendeckend etabliert waren, so zeigt die Inzidenz keinen Trend zu einer bestimmten Entwicklung. Es wird davon ausgegangen, dass sich die Inzidenz in den kommenden Jahren innerhalb der bisher beobachteten Spanne von 566 bis 604 neuen Fällen (Alter von 0 bis 29 Jahren) pro Jahr bewegt [73]. Auch Katz et al. erwarten für Deutschland in ihrer Prognose keine Veränderung der Inzidenz in den nächsten Jahren [75].

Tabelle 3-5: Entwicklung der Inzidenz der ALL (C91) bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland

Jahr	Inzidenz (Alter 0 bis 29 Jahre)
2010	611 ^a
2011	595 ^a
2012	568 ^a
2013	579 ^a
2014	561 ^a
2015	602 ^a
2016	584 ^a
2017	619 ^a
2018	610 ^a
2019	586 ^a
(...)	
2020	561 bis 619 ^b
2021	561 bis 619 ^b
2022	561 bis 619 ^b
2023	561 bis 619 ^b
2024	561 bis 619 ^b
2025	561 bis 619 ^b
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Gemäß Datenbankabfrage ZfKD. b: Annahme auf Basis der Werte von 2010 bis 2019. Quelle: Datenbankabfrage ZfKD [73]	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tisagenlecleucel	76 [Min 50; Max 102]	67 [Min 44; Max 90]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		

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

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

Die Anwendung von Tisagenlecleucel beschränkt sich im Anwendungsgebiet der r/r pädALL auf Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter von 0 bis 25 Jahren. Näherungsweise werden die Altersgruppen von 0 bis 29 Jahre aus der Datenbank des ZfKD verwendet. Als Untergrenze dient die Inzidenz bei Patienten im Alter von 0 bis 24 Jahren. Die Inzidenzen liegen demnach im Bereich von 555 bis 586 Fällen (siehe Abschnitt 3.2.3).

Tisagenlecleucel ist für die Behandlung der B-Zell-ALL zugelassen. Wie beschrieben liegt deren Häufigkeit innerhalb der ALL insgesamt bei 76 % bis 85 %. Daraus ergibt sich im Mittel eine Patientenzahl von 422 ($555 \times 0,76$) bzw. 498 ($586 \times 0,85$). Von diesen Patienten liegen nur diejenigen mit Therapierefraktärität oder Rezidiv innerhalb des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Herleitung der Größe der Zielpopulation ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Herleitung der Größe der Zielpopulation [80]

Eigenschaften	Annahmen	Mittel	Minimum	Maximum	Quelle
Neu diagnostizierte ALL-Fälle pro Jahr					
Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene	0 bis 25 Jahre	571	555	586	[73]
Vorliegen einer B-Zell-ALL					
Anteil B-Zell-ALL	76 bis 85 %	460	422	498	[2, 17, 28]
Refraktäre B-Zell-ALL ([%] bezogen auf die Anzahl Patienten mit B-Zell-ALL)					
Anteil refraktäre pädALL	1,4 bis 4,9 %	15	6	24	[76]
Rezidiert oder refraktär nach zweiter Therapielinie ([%] jeweils bezogen auf die Anzahl Patienten mit rezidivierter pädALL)					
Anteil rezidierte pädALL	21 %	97	89	105	[43]
Remission nach 2. Therapielinie	83 bis 93 %	86	74	98	[62]
Rezidiv nach 2. Therapielinie	51 bis 59 %	48	38	58	[77–79]
Refraktär nach 2. Therapielinie	7 bis 17 %	12	6	18	[62]
Summe nach Korrektur um doppelt erfasste Patienten mit SZT	Abzgl. 2 Patienten	58 (48+12-2)	42 (38+6-2)	74 (58+18-2)	
Rezidiv nach Stammzelltransplantation in der Erstlinienbehandlung ([%] jeweils bezogen auf die Anzahl Patienten mit B-Zell-ALL)					
SZT als erste Linie	1,2 bis 2,7 %	9	5	13	[35]
Davon rezidiert	30 %	3	2	4	[53]

Eigenschaften	Annahmen	Mittel	Minimum	Maximum	Quelle
Zielpopulation für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel (pro Jahr)					
Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL (r/r pädALL)	-	76 (15+58+3)	50 (6+42+2)	102 (24+74+4)	-
Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL (r/r pädALL) – Anzahl GKV-Versicherter	88,6 %	67	44	90	[74]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung beträgt aktuell 88,6 %; dies entspricht 73,7 Millionen GKV-Versicherten bei 83,2 Millionen Einwohnern im Bezugsjahr 2019 in Deutschland [74, 81]. Damit sind im Mittel 67 Patienten der Zielpopulation in der GKV versichert (Spanne: 44 bis 90) [80].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tisagenlecleucel	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL	Erheblich	67 [Min 44; Max 90]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

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

Die Anzahl der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen entspricht der gesamten Zielpopulation. Die Herleitung ist in Abschnitt 3.2.4 beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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.

Informationen, die für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Die herangezogenen Quellen wurden aktualisiert und die aktuellen Daten basieren auf den Berechnungen des vorangegangenen Dossiers von 2020 (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529) und der Beurteilung des IQWiG. Es erfolgte eine strukturierte Suche und Auswahl der verwendeten Quellen. Weiterhin wurden öffentliche Berichte und Datenbanken des Robert Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts herangezogen. Die Recherchen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Moduls als Handsuchen durchgeführt. Daten zu Suchzeitpunkten wurden nicht dokumentiert. Der letzte Zugriff auf die Daten erfolgte am 07. Juni 2023 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut) bzw. am 05. Juli 2023 (Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Coebergh JWW, Reedijk AMJ, Vries E de, Martos C, Jakab Z, Steliarova-Foucher E et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13):2019–36. doi: 10.1016/j.ejca.2006.06.005.
2. Gökbuget N, Hehn S, Wolf A. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) des Erwachsenen: Wissenswerte Informationen rund um die ALL für Patienten und Angehörige; 2016. Verfügbar unter: https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/e53457/e55049/e54806/ALL_Broschuere.pdf, aufgerufen am 03.07.2023.
3. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie Akute lymphoblastische Leukämie – ALL - im Kindesalter; 2021. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-0141_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf, aufgerufen am 03.07.2023.
4. Pui C-H, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine* 2004; 350(15):1535–48. doi: 10.1056/NEJMra023001.
5. Kompetenznetz Leukämie. Das Krankheitsbild Leukämie; 2015. Verfügbar unter: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/>, aufgerufen am 08.09.2020.
6. Pavlů J, Labopin M, Zoellner AK, Sakellari I, Stelljes M, Finke J et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer* 2017; 123(11):1965–70. doi: 10.1002/cncr.30604.
7. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine* 2018; 378(5):439–48. doi: 10.1056/NEJMoa1709866.
8. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia (supplementary appendix). *N Engl J Med* 2018; 378(5):439–48.
9. Ceppi F, Duval M, Leclerc J-M, Laverdiere C, Delva Y-L, Cellot S et al. Improvement of the Outcome of Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Using a Risk-Based Treatment Strategy. *PLoS One* 2016; 11(9):e0160310. doi: 10.1371/journal.pone.0160310.

10. Teitell MA, Pandolfi PP. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:175–98. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092227.
11. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; 75(8):2186–95. doi: 10.1002/1097-0142(19950415)75:8<2186::aid-cncr2820750825>3.0.co;2-f.
12. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *Cancer Investigation* 2005; 23(1):60–75. doi: 10.1081/CNV-46402.
13. Jonge R de, Tissing WJE, Hooijberg JH, Jansen G, Kaspers GJL, Lindemans J et al. Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 113(10):2284–9. doi: 10.1182/blood-2008-07-165928.
14. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2020; 105(11):2524–39. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.
15. Klumper E, Pieters R, Veerman AJ, Huismans DR, Loonen AH, Hähnen K et al. In vitro cellular drug resistance in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995; 86(10):3861–8.
16. Bhojwani D, Pui C-H. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2013; 14(6):e205-17. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute Lymphatische Leukämie (ALL); 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 03.07.2023.
18. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Orphanet Encyclopedia* 2004; 14:1–13.
19. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, Sensel MG, Sather HN, Hammond GD et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000; 14(12):2223–33. doi: 10.1038/sj.leu.2401939.
20. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group. *Blood* 2000; 95(11):3310–22.
21. Dana-Farber Cancer Institute. Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); 2020. Verfügbar unter: <https://www.dana-farber.org/relapsed-childhood-acute-lymphoblastic-leukemia/>, aufgerufen am 03.07.2023.
22. Corrigan JJ, Feig SA. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics* 2004; 113(6):1833–5. doi: 10.1542/peds.113.6.1833.

23. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter; 2016, aufgerufen am 03.07.2023.
24. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001; 97(5):1211–8. doi: 10.1182/blood.v97.5.1211.
25. Pui C-H, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002; 359(9321):1909–15. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08782-2.
26. Pui C-H, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine* 2003; 349(7):640–9. doi: 10.1056/NEJMoa035091.
27. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20):2391–405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
28. Bhojwani D, Yang JJ, Pui C-H. Biology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(1):47–60. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.004.
29. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114(5):937–51. doi: 10.1182/blood-2009-03-209262.
30. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7):1720–48. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2.
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Akute lymphatische Leukämie (ALL); 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/version-18052022T152129/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 03.07.2023.
32. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol* 2007; 25(7):813–9. doi: 10.1200/JCO.2006.08.6397.
33. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14(1):18–24. doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.18.
34. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009; 144(2):147–56. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07417.x.

35. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010; 24(2):265–84. doi: 10.1038/leu.2009.257.
36. Harrison CJ, Moorman AV, Schwab C, Carroll AJ, Raetz EA, Devidas M et al. An international study of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21): cytogenetic characterization and outcome. *Leukemia* 2014; 28(5):1015–21. doi: 10.1038/leu.2013.317.
37. Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, Loh ML, Borowitz MJ, Gastier-Foster JM et al. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 is associated with inferior outcomes in children with acute lymphoblastic leukemia treated in contemporary standard-risk children's oncology group studies: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2013; 31(27):3397–402. doi: 10.1200/JCO.2013.49.1308.
38. Ko BS, Tang JL, Tsai W, Chen YC, Wang CH, Sheng MC et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in Taiwan. *Ann Hematol* 2001; 80(9):510–5. doi: 10.1007/s002770100338.
39. Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Faderl S, Jones D, Garris R et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 116(12):2070–7. doi: 10.1182/blood-2009-12-261586.
40. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia* 2014; 28(7):1467–71. doi: 10.1038/leu.2014.30.
41. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103(12):4396–407. doi: 10.1182/blood-2003-08-2958.
42. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120(14):2807–16. doi: 10.1182/blood-2012-02-265884.
43. Nguyen K, Devidas M, Cheng S-C, La M, Raetz EA, Carroll WL et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22(12):2142–50. doi: 10.1038/leu.2008.251.
44. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2.2023 - March 10, 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org>, aufgerufen am 06.05.2023.
45. Leung W, Pui C-H, Coustan-Smith E, Yang J, Pei D, Gan K et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not

- preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 2012; 120(2):468–72. doi: 10.1182/blood-2012-02-409813.
46. Novartis Pharma GmbH. Nicht-randomisierte retrospektive vergleichende Studie zur Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen zur Bewertung des Ausmaßes des klinisch-therapeutischen Nutzens von Tisagenlecleucel im Vergleich zu Standard of Care bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen (3 bis einschließlich 25 Jahre) mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläuferzell-Leukämie (ALL), Protokoll Version 1.0 bis 3.0; 14.6.2023.
 47. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27(suppl 5):v69-v82. doi: 10.1093/annonc/mdw025.
 48. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *The New England journal of medicine* 2015; 373(16):1541–52. doi: 10.1056/NEJMra1400972.
 49. Oudot C, Auclerc M-F, Levy V, Porcher R, Piguet C, Perel Y et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26(9):1496–503. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2820.
 50. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, Laetsch TW, Carpenter PA, Savani BN et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(3):e76-e85. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.068.
 51. Yakoub-Agha I. Clinical units to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Curr Res Transl Med* 2018; 66(2):57–8. doi: 10.1016/j.retram.2018.04.001.
 52. Reismüller B, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, Meister B et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(5):e200-4. doi: 10.1097/MPH.0b013e318290c3d6.
 53. Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(3):435–40. doi: 10.1080/03007995.2017.1384373.
 54. Schmiegelow K, Müller K, Mogensen SS, Mogensen PR, Wolthers BO, Stoltze UK et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Res* 2017; 6:444. doi: 10.12688/f1000research.10768.1.
 55. Kaul S, Korgenski EK, Ying J, Ng CF, Smits-Seemann RR, Nelson RE et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent,

- and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 2016; 5(2):221–9. doi: 10.1002/cam4.583.
56. Blanco E, Beyene J, Maloney AM, Almeida R, Ethier M-C, Winick N et al. Non-relapse mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(5):878–85. doi: 10.3109/10428194.2011.639018.
57. Ng AK, Kenney LB, Gilbert ES, Travis LB. Secondary malignancies across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol* 2010; 20(1):67–78. doi: 10.1016/j.semradonc.2009.09.002.
58. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Bespona® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; 2022. Verfügbar unter: <https://figi.pfizer.de/sites/default/files/FI-16045.pdf>, aufgerufen am 04.07.2023.
59. Amgen GmbH. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung; 2023. Verfügbar unter: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf>, aufgerufen am 04.07.2023.
60. Stackelberg A von, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(36):4381–9. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3301.
61. Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K et al. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(10):1307–11. doi: 10.1038/bmt.2012.29.
62. Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28(4):648–54. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2950.
63. Mateos MK, O'Brien TA, Oswald C, Gabriel M, Ziegler DS, Cohn RJ et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(9):1520–7. doi: 10.1002/psc.24559.
64. 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. doi: 10.1182/blood-2007-10-116582.
65. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29(16):2230–9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7212.

66. Baker KS, Ness KK, Weisdorf D, Francisco L, Sun C-L, Forman S et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia* 2010; 24(12):2039–47. doi: 10.1038/leu.2010.210.
67. Sorror M, Storer B, Sandmaier BM, Maloney DG, Chauncey TR, Langston A et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2008; 112(9):1992–2001. doi: 10.1002/cncr.23375.
68. Frangoul H, Najjar J, Simmons J, Domm J. Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2012; 49(1):94–103. doi: 10.1053/j.seminhematol.2011.10.012.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (ALL). 29. Januar 2019; 29.1.2019.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wortprotokoll. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V, hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-529). 10. August 2020; 10.8.2020.
71. Erdmann F, Grabow D, Kaatsch P, Spix C. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR). Jahresbericht 2019 (1980-2018).; 2020. Verfügbar unter: <https://www.kinderkrebsregister.de/dkk/ergebnisse/jahresberichte/jahresbericht-2019.html>, aufgerufen am 04.07.2023.
72. Robert-Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Leukämien (C91-C95). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Stand: 13.09.2022; 2022. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 06.06.2023.
73. Robert-Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Lymphatische Leukämie (C91). Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland. Stand: 13.09.2022; 2022. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 05.06.2023.
74. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stichtag: 31.12.2021; 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>, aufgerufen am 05.06.2023.
75. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015; 26(11):1627–42. doi: 10.1007/s10552-015-0657-6.

76. Schrappe M, Hunger SP, Pui C-H, Saha V, Gaynon PS, Baruchel A et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *The New England journal of medicine* 2012; 366(15):1371–81. doi: 10.1056/NEJMoa1110169.
77. Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol* 2010; 28(14):2339–47. doi: 10.1200/JCO.2009.25.1983.
78. Borgmann A, Stackelberg A von, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003; 101(10):3835–9. doi: 10.1182/blood.V101.10.3835.
79. Einsiedel HG, Stackelberg A von, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Münster Group 87. *J Clin Oncol* 2005; 23(31):7942–50. doi: 10.1200/JCO.2005.01.1031.
80. Novartis Pharma GmbH. Excel Tabelle zur Herleitung der Patientenzahlen für die Indikation Akute Lymphatische Leukämie (ALL) - AWG A.; 2023.
81. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar-Dezember 2022, Stand: 3. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>, aufgerufen am 05.07.2023.

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 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patienten 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 Tabelle 3-6 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit r/r pädALL	Patientenspezifische einmalige Infusion	Einmalige Gabe	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend. Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten				
<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>				
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

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

Tisagenlecleucel gehört zu den sogenannten CAR-T-Zell-Therapien. Hierbei werden mittels einer Leukapherese entnommene T-Zellen des Patienten *ex vivo* gentechnisch verändert und anschließend dem Patienten einmalig per Infusion verabreicht. Vor der Infusion wird eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen, die 2 bis 14 Tage vor der Infusion abgeschlossen sein sollte [1].

Zugelassen ist Tisagenlecleucel zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie [1].

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit r/r pädALL	Patientenspezifische einmalige Infusion	1
<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>			
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit r/r pädALL	1	1 patientenspezifische Infusion	1 patientenspezifische Infusion
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

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

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgt patientenspezifisch einmalig per Infusion. Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n). Die Menge der per Infusion verabreichten CAR-T-Zellen wird für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL gewichtsabhängig bestimmt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis einschließlich 50 kg werden 0,2 bis 5×10^6 CAR-T-Zellen je kg Körpergewicht infundiert. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg werden gewichtsunabhängig 0,1 bis $2,5 \times 10^8$ CAR-T-Zellen infundiert [1].

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	KYMRIAH 1,2 – 600 Mio. Zellen Infusionsdispersion 265.000 €	265.000 € ^a
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Stand: Lauer-Taxe vom 01.06.2023 [2] a: Der Herstellerabgabepreis (HAP) beträgt 265.000 Euro. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tisagenlecleucel nicht durch den Großhandel vertrieben wird. Der gesetzliche Herstellerrabatt und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tisagenlecleucel nicht an. Kymriah® unterliegt in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht.		

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

Der Herstellerabgabepreis (HAP) beträgt 265.000 Euro [2]. Tisagenlecleucel unterliegt in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tisagenlecleucel nicht durch den Großhandel vertrieben wird. Der gesetzliche Herstellerrabatt und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tisagenlecleucel ebenfalls nicht an.

Für die Therapie mit Tisagenlecleucel betragen somit die Arzneimittelkosten für die GKV einmalig 265.000 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient

erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit r/r pädALL	<i>Zusätzliche GKV-Leistung^a</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion		
		Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	4 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	4
		Cyclophosphamid 500 mg/m ² KOF i.v.	2 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	2
		<i>Zusätzliche GKV-Leistungen^a</i> <u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^b		
		Cytarabin 500 mg/m ² KOF i.v.	2 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	2
		Etoposid 150 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistungen^a</i> Hepatitis-B-, Hepatitis-C- und Humanes Immundefizienz-Virus Screening		
		HBc-Antikörperstatus (EBM: 32614)	1x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	1
		HCV-Antikörperstatus (EBM: 32618)	1x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	1
		HIV-1-Antikörper, HIV-2-Antikörper- und HIV-p24-Antigenstatus (EBM: 32575)	1x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<i>Sonstige GKV-Leistungen^a</i> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) ^b		
		Fludarabin	4 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	4
		Cyclophosphamid	2 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	2
		<i>Sonstige GKV-Leistungen^a</i> <u>Alternative</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) ^b		
		Cytarabin	2 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	2
		Etoposid	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
<p>Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>a: Sonstige GKV-Leistungen werden jeweils separat dargestellt. Dabei werden sowohl anfallende sonstige GKV-Leistungen im Rahmen der Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels berücksichtigt, als auch sonstige GKV-Leistungen die im Rahmen der Verabreichung von Arzneimitteln, welche unter zusätzliche Kosten fallen, zu berücksichtigen sind.</p> <p>b: Alternative Behandlung bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1].</p>				

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

Für die in Tabelle 3-13 dargestellten Informationen sowie der nachfolgenden Herleitung der Therapiekosten werden nur solche Kosten als zusätzlich notwendige sowie sonstige GKV-Leistungen berücksichtigt, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen. Nicht abgebildet bleiben ärztliche Behandlungskosten oder Honorarleistungen, Krankenhauskosten sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen und folgt damit dem Vorgehen des G-BA [3–5].

Vor der Anwendung von Tisagenlecleucel ist entsprechend der Fachinformation eine Bestimmung der Hepatitis-B-, Hepatitis-C- sowie HIV-Serologie, eine Leukapherese zur Gewinnung von PBMCs sowie eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion notwendig [1]. Weiterhin wird vor der Infusion von Tisagenlecleucel eine Prämedikation empfohlen.

In den jüngsten Beschlüssen des G-BA zu Nutzenbewertungsverfahren verschiedener CAR-T-Zelltherapien (e.g. Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel) sowie früherer Nutzenbewertungsverfahren zu Tisagenlecleucel wurde die Leukapherese durch den G-BA als Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG aufgefasst und diese Kosten werden bei der Herleitung der Therapiekosten nicht abgebildet [3–5]. Die zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen werden nachfolgend beschrieben.

Screening auf Infektionen mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV

Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Tisagenlecleucel eingeleitet wird [1]. Leukapheresat von HBV, HCV oder HIV-seropositiven Patienten wird nicht für die Herstellung von Tisagenlecleucel akzeptiert.

Prämedikationen

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Tisagenlecleucel eine Prämedikation der Patienten mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen [1]. Kortikosteroide sollten zu keinem Zeitpunkt angewendet werden, außer bei einem lebensbedrohlichen Notfall. Die Kosten der Arzneimittel, die zur Prämedikation eingesetzt werden, liegen jedoch in einer vernachlässigbar kleinen Größenordnung, in der sie in keinem Verhältnis zu den Kosten der Gesamttherapie stehen.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Die Infusion von Tisagenlecleucel wird zwei bis 14 Tage nach Abschluss einer chemotherapeutischen Lymphozytendepletion empfohlen. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen eines Patienten eine Woche vor der Infusion mit Tisagenlecleucel bei ≤ 1.000 Zellen / μl liegt. Vereinfachend wird für die Kostenberechnung angenommen, dass die Lymphozytendepletion für alle Patienten erfolgt.

Zur Lymphozytendepletion wird in der Fachinformation von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL folgendes Schema (ein Zyklus) empfohlen:

- Fludarabin ($30 \text{ mg} / \text{m}^2$ KOF i.v. täglich für vier Tage) und Cyclophosphamid ($500 \text{ mg} / \text{m}^2$ KOF i.v. täglich für zwei Tage ab dem Tag der ersten Gabe von Fludarabin).

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

- Cytarabin ($500 \text{ mg} / \text{m}^2$ KOF i.v. täglich für zwei Tage) und Etoposid ($150 \text{ mg} / \text{m}^2$ KOF i.v. täglich für drei Tage ab dem Tag der ersten Gabe von Cytarabin).

Die Dosierung von Fludarabin und Cyclophosphamid oder alternativ Cytarabin und Etoposid ist abhängig von der Körperoberfläche des Patienten. Für die Kostenberechnungen wird, entsprechend dem Vorgehen aus den Tragenden Gründen zu Tisagenlecleucel vom 07.03.2019, eine Spanne basierend auf der durchschnittlichen Körperoberfläche von Kindern unter 1 Jahr und der durchschnittlichen Körperoberfläche junger, erwachsener Patienten mit 25 Jahren ermittelt. Die Angaben zu den durchschnittlichen Körpermaßen werden aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung“ entnommen. Kinder unter 1 Jahr sind im Durchschnitt 0,67 m groß und 7,6 kg schwer [6]. Die Körperoberfläche entspricht gemäß der Formel von Dubois & Dubois $0,36 \text{ m}^2$ [7]. Die obere Spanne wird aus erwachsenen Patienten im Alter von 25 Jahren gebildet, welche im Mittel 1,75 m groß sind und 74,7 kg wiegen [8]. Dementsprechend beträgt die Körperoberfläche gemäß der Formel von Dubois & Dubois $1,90 \text{ m}^2$. Die Dosierung und der Verbrauch von Fludarabin und Cyclophosphamid oder alternativ Cytarabin und Etoposid sind in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin und Cyclophosphamid oder alternativ Cytarabin und Etoposid

Lymphozyten-depletierende Chemotherapie (LC)	Altersstufe	Körperoberfläche (KOF)	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 2, 3 oder 4 Tagen pro Jahr)
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i>				
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion				
Fludarabin	Kinder unter 1 Jahr	$0,36 \text{ m}^2$	$30 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 0,36 \text{ m}^2$ = 10,8 mg (1 DFl zu 50 mg)	4 DFl zu 50 mg
	Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren	$1,90 \text{ m}^2$	$30 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 57 mg (2 DFl zu 50 mg)	8 DFl zu 50 mg
	<i>Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren</i>			<i>4 bis 8 DFl zu 50 mg</i>
Cyclophosphamid	Kinder unter 1 Jahr	$0,36 \text{ m}^2$	$500 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 0,36 \text{ m}^2$ = 180 mg (1 DFl zu 500 mg)	2 DFl zu 500 mg
	Junge erwachsene Patienten mit 25 Jahren	$1,90 \text{ m}^2$	$500 \text{ mg} / \text{m}^2 \times 1,90 \text{ m}^2$ = 950 mg (1 DFl zu 1.000 mg)	2 DFl zu 1.000 mg
	<i>Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren</i>			<i>2 DFl zu 500 mg bis 2 DFl zu 1.000 mg</i>

Lymphozyten-depletierende Chemotherapie (LC)	Altersstufe	Körperoberfläche (KOF)	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 2, 3 oder 4 Tagen pro Jahr)
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i>				
<u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^a				
Cytarabin	Kinder unter 1 Jahr	0,36 m ²	500 mg / m ² x 0,36 m ² = 180 mg (5 DFl zu 40 mg)	10 DFl zu 40 mg
	Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren	1,90 m ²	500 mg / m ² x 1,90 m ² = 950 mg (1 DFl zu 1.000 mg)	2 DFl zu 1.000 mg
	<i>Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren</i>			<i>10 DFl zu 40 mg bis 2 DFl zu 1.000 mg</i>
Etoposid	Kinder unter 1 Jahr	0,36 m ²	150 mg / m ² x 0,36 m ² = 54 mg (1 DFl zu 100 mg)	3 DFl zu 100 mg
	Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren	1,90 m ²	150 mg / m ² x 1,90 m ² = 285 mg (1 DFl zu 100 mg + 1 DFl zu 200 mg)	3 DFl zu 100 mg + 3 DFl zu 200 mg
	<i>Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren</i>			<i>3 DFl zu 100 mg bis 3 DFl zu 100 mg + 3 DFl zu 200 mg</i>
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				
a: Alternative Behandlung bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1].				

Als Grundlage für die Kostenberechnung wurden zunächst die benötigten Einzeldosen berechnet und jeweils die wirtschaftlichste Kombination der zur Verabreichung dieser Einzeldosen angemessenen Packungen ausgewählt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion	
Fludarabin 30 mg / m ² KOF i.v.	
<u>Kinder unter 1 Jahr</u> FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung; PZN 11123929 (2 ml Ampulle) AVP pro Packung: 118,50 € GKV-Kosten: pro Packung 111,41 € [2,00 ^a ; 5,09 ^b]	111,41 € pro Behandlungstag
<u>Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren</u> FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung; PZN 11123929 (2 ml Ampulle) AVP pro Packung: 118,50 € GKV-Kosten: pro Packung 111,41 € [2,00 ^a ; 5,09 ^b]	222,82 € pro Behandlungstag
Cyclophosphamid 500 mg / m ² KOF i.v.	
<u>Kinder unter 1 Jahr</u> ENDOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. PZN 01667261 (500 mg Ampulle) AVP pro Packung: 23,47 € GKV-Kosten pro Packung: 19,93 € [2,00 ^a ; 1,54 ^b]	19,93 € pro Behandlungstag
<u>Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren</u> ENDOXAN 1 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. PZN.: 00334528 (1.000 mg Ampulle) AVP pro Packung: 30,63 € GKV-Kosten pro Packung: 26,79 € [2,00 ^a ; 1,84 ^b]	26,79 € pro Behandlungstag
<i>Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren</i>	<i>131,34 € bis 249,61 € pro Behandlungstag</i>
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> <u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^c	
Cytarabin 500 mg/m ² KOF i.v.	
<u>Kinder unter 1 Jahr</u> ARA-CELL 40 mg Injektion PZN.: 06983009 (10 x 40 mg Ampullen) AVP pro Packung: 35,31 € GKV-Kosten: pro Packung 32,17 € [2,00 ^a ; 1,14 ^b]	16,09 € pro Behandlungstag
<u>Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren</u> CYTARABIN Accord 100mg/ml 1.000 mg Inj.-/Inf.-Lsg. PZN.: 10014078 (10 ml Ampulle) AVP pro Packung: 44,17 € GKV-Kosten: pro Packung 40,61 € [2,00 ^a ; 1,56 ^b]	40,61 € pro Behandlungstag

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Etoposid 150 mg/m ² KOF i.v.	
<u>Kinder unter 1 Jahr</u> ETOPOSID 100 mg HEXAL Infusionslsg.- Konzentrat PZN.: 01546161 (5 ml Ampulle) AVP pro Packung: 46,52 € GKV-Kosten: pro Packung 42,85 € [2,00 ^a ; 1,67 ^b]	42,85 € pro Behandlungstag
<u>Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren</u> ETOPOSID 100 mg HEXAL Infusionslösung.- Konzentrat PZN.: 01546161 (5 ml Ampulle) AVP pro Packung: 46,52 € GKV-Kosten: pro Packung 42,85 € [2,00 ^a ; 1,67 ^b] ETOPOSID 200 mg HEXAL Infusionslösung.- Konzentrat PZN.: 01500880 (10 ml Ampulle) AVP pro Packung: 81,86 € GKV-Kosten: pro Packung 76,51 € [2,00 ^a ; 3,35 ^b]	119,36 € pro Behandlungstag
<i>Spanne aus Kindern unter 1 Jahr bis junge Erwachsene mit 25 Jahren</i>	<i>58,94 € bis 159,97 € pro Behandlungstag</i>
Hepatitis-B-, Hepatitis-C- und Humanes Immundefizienz-Virus Screening	
HbC-Antikörperstatus (EBM Ziffer 32614)	5,90 € einmalig
HCV-Antikörperstatus (EBM Ziffer 32618)	9,80 € einmalig
HIV-1-Antikörper, HIV-2-Antikörper- und HIV-p24- Antigenstatus (EBM Ziffer 32575)	4,45 € einmalig
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Stand: Lauer-Taxe vom 01.06.2023 [2], EBM für 2. Quartal 2023 [9] a: Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V] b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V] c: Alternative Behandlung bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kurzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1],	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-15 stellt die Lauer-Taxe mit Stand 01.06.2023 sowie der Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) mit Stand 2. Quartal 2023 dar [2, 9].

Gemäß Fachinformation wird empfohlen, die Infusion mit Tisagenlecleucel 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen [1].

Für die Behandlung mit Fludarabin, Cyclophosphamid, Cytarabin und Etoposid fallen bei Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungen und Berücksichtigung von Verwurf

(Annahme: Restinhalt der Injektionsflasche wird aus Haltbarkeitsgründen nach jedem Tag verworfen) die in Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 dargestellten Jahrestherapiekosten an.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Arzneimittelkosten für die Chemotherapie vor der Tisagenlecleucel-Infusion, Kosten pro Einheit

	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Anzahl der Packungen pro Jahr^a	Jahrestherapiekosten in Euro^a
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^b				
Fludarabin	<u>Kinder unter 1 Jahr</u> 118,50 € (FLUDARABIN 1 DFl zu 50 mg)	111,41 € [2,00 ^b ; 5,09 ^c]	4	445,64 €
	<u>Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren</u> 118,50 € (FLUDARABIN 1 DFl zu 50 mg)	111,41 € [2,00 ^b ; 5,09 ^c]	8	891,28 €
Cyclophosphamid	<u>Kinder unter 1 Jahr</u> 23,47 € (ENDOXAN 1 DFl zu 500 mg)	19,93 € [2,00 ^b ; 1,54 ^c]	2	39,86 €
	<u>Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren</u> 30,63 € (ENDOXAN 1 DFl zu 1.000 mg)	26,79 € [2,00 ^b ; 1,84 ^c]	2	53,58 €
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> <u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^d				
Cytarabin	<u>Kinder unter 1 Jahr</u> 35,31 € (ARA-CELL 10 DFl zu 40 mg)	32,17 € [2,00 ^b ; 1,14 ^c]	1	32,17 €
	<u>Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren</u> 44,17 € (CYTARABIN 1 DFl zu 1.000 mg)	40,61 € [2,00 ^b ; 1,56 ^c]	2	81,22 €
Etoposid	<u>Kinder unter 1 Jahr</u> 46,52 € (ETOPOSID 1 DFl zu 100 mg)	42,85 € [2,00 ^a ; 1,67 ^b]]	3	128,55 €
	<u>Junge, erwachsene Patienten mit 25 Jahren</u> 46,52 € (ETOPOSID 1 DFl zu 100 mg)	42,85 € [2,00 ^a ; 1,67 ^b]]	3	358,08 €

	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Anzahl der Packungen pro Jahr^a	Jahrestherapiekosten in Euro^a
	81,86 € (ETOPOSID 1 DFL zu 200 mg)	76,51 € [2,00 ^a ; 3,35 ^b]	3	
<p>Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Stand: Lauer-Taxe vom 01.06.2023 [2] a: Fludarabin und Cyclophosphamid bzw. Cytarabin und Etoposid werden nur vor der Tisagenlecleucel-Infusion verabreicht; der Verbrauch an Packungen und die Jahrestherapiekosten beziehen sich nur auf diese Anwendung (Herleitung der Jahrestherapiekosten siehe [10]). b: Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V] c: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel [§130a Abs. 1, 1a und 1b SGB V] d: Alternative Behandlung bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1].</p>				

Nach der Infusion von Tisagenlecleucel sollten Patienten laut Fachinformation mindestens vier Wochen in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) einer qualifizierten klinischen Einrichtung bleiben. In den ersten zehn Tagen nach der Infusion sollten Patienten täglich auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden [1]. Auf Grund der möglichen Nebenwirkungen, insbesondere des Zytokin-Freisetzungssyndroms, sollten laut Fachinformation die behandelnden Ärzte eine Hospitalisierung während der ersten zehn Tage nach der Infusion in Betracht ziehen [1].

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-17: 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			
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit r/r pädALL	<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion	
		Fludarabin 30 mg/m ² KOF i.v.	<i>untere Spanne^a</i> : 445,64 € <i>obere Spanne^b</i> : 891,28 €
		Cyclophosphamid 500 mg/m ² KOF i.v.	<i>untere Spanne^a</i> : 39,86 € <i>obere Spanne^b</i> : 53,58 €
		<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> <u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^c	
		Cytarabin 500 mg / m ² KOF i.v.	<i>untere Spanne^a</i> : 32,17 € <i>obere Spanne^b</i> : 81,22 €
		Etoposid 150 mg / m ² KOF i.v.	<i>untere Spanne^a</i> : 128,55 € <i>obere Spanne^b</i> : 358,08 €
		<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> Hepatitis-B-, Hepatitis-C- und Humanes Immundefizienz-Virus Screening	
		Hbc-Antikörperstatus (EBM Ziffer 32614)	5,90 €
		HCV-Antikörperstatus (EBM Ziffer 32618)	9,80 €
		HIV-1-Antikörper, HIV-2-Antikörper- und HIV-p24-Antigenstatus (EBM Ziffer 32575)	4,45 €
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Stand: Lauer-Taxe vom 01.06.2023 [2], EBM für 2. Quartal 2023 [9] a: Untere Spanne: Kinder unter 1 Jahr b: Obere Spanne: Junge, erwachsene Patienten von 25 Jahren c: Alternative Behandlung bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kurzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1].			

Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert.

Im Falle von Tisagenlecleucel fallen zudem sonstige GKV-Leistungen aufgrund der parenteralen Applikation bei der chemotherapeutischen Lymphozytendepletion an. Gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in der aktuellen Spruchpraxis des G-BA herangezogen wird, fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung an [3].

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der sonstigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	<i>Sonstige GKV-Leistungen</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^a				
	Fludarabin i.v. Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	100 €	1	4	400 €
	Cyclophosphamid i.v. Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	100 €	1	2	200 €
	<i>Sonstige GKV-Leistungen</i> <u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^a				
	Cytarabin i.v. Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	100 €	1	2	200 €
	Etoposid i.v. Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
	Summe^a				
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Alternative Behandlung: Bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kurzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1].					

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.1.1 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 3-19: 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 ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr (in Euro) ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr (in Euro) ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro (in Euro) ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient (in Euro) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit r/r pädALL	265.000	505,65 bis 965,01 bzw. 180,87 bis 459,45	600 bzw. 500	266.105,65 bis 266.565,01 bzw. 265.680,87 bis 265.959,45
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Alternative Behandlung bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kurzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1]. Quelle: Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten [11]					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Der konkrete Versorgungsanteil kann aufgrund der verschiedenen Faktoren und Einflussgrößen nur schwer geschätzt werden.

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

Die Versorgungsanteile können derzeit nicht präzise abgeschätzt werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.1.1 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.

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/022124>, aufgerufen am 29.08.2023.
2. Lauer-Fischer. Dokumentation Lauer-Taxe. Kostenberechnung Tisagenlecleucel (Kymriah®) zur Behandlung der r/r pedALL oder des r/r DLBCL; 1.6.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien) vom 6. April 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_TrG.pdf, aufgerufen am 05.07.2023.
4. 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; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf, aufgerufen am 05.07.2023.
5. 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 - Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom vom 17. September 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLbCL_D-530_TrG.pdf, aufgerufen am 05.07.2023.
6. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht; 2017. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/>, aufgerufen am 05.07.2023.
7. 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 312-3.
8. Destatis. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017; 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4, aufgerufen am 05.07.2023.

9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf, aufgerufen am 05.07.2023.
10. Novartis Pharma GmbH. Modul 3A. Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie - Tisagenlecleucel (Kymriah). Stand: 13.03.2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3662/2020-03-13_Modul3A_Tisagenlecleucel.pdf, aufgerufen am 22.08.2023.
11. Novartis Pharma GmbH. Herleitung der Jahrestherapiekosten für die Behandlung der rezidierten oder refraktären pädiatrischen akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie. Stand Lauer-Taxe: 01.06.2023; 2023.

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 Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation von Tisagenlecleucel (Kymriah®) [1] sowie dem *Risk-Management-Plan* RMP [2] bzw. den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Tisagenlecleucel [3] entnommen.

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

„Kymriah muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.“ [1]

Anforderungen an die Infrastruktur

„Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) müssen vor der Infusion mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für CRS anstelle von Tocilizumab verfügbar sein.

Die Herstellung und die Freigabe von Kymriah dauern im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen.“ [1]

Dosierung und Art der Anwendung

Kymriah ist nur für die autologe Anwendung bestimmt [...].

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n).

Dosierung

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

Die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen ist abhängig von der Indikation und dem Körpergewicht des Patienten.

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,2 bis 5×10^6 CAR-positiv lebensfähige T-Zellen / kg Körpergewicht
- Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg: Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,1 bis $2,5 \times 10^8$ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

[...]

Vorbehandlung (Konditionierung) (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Vor Einleitung der Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von Kymriah bestätigt sein. Bei Anwendung zur Behandlung von B-Zell-ALL und DLBCL wird empfohlen, die Infusion von Kymriah 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchzuführen. [...]

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn ein Patient eine signifikante Zytopenie aufweist, z. B. wenn die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, white blood cell) eines Patienten eine Woche vor der Infusion von Kymriah bei ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt.

Wenn es zwischen dem Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion zu einer Verzögerung von mehr als 4 Wochen kommt und die WBC-Anzahl bei > 1.000 Zellen/ μ l liegt, sollte der Patient vor der Anwendung von Kymriah erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden.

B-Zell-ALL

Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion folgendes Behandlungsschema anzuwenden:

- Fludarabin (täglich 30 mg / m^2 intravenös über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg / m^2 intravenös über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen:

- Cytarabin (täglich 500 mg / m² intravenös über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg / m² intravenös über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).

[...]

Prämedikation

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

Klinische Beurteilung vor der Infusion

[...]

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen / Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und / oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen.
- Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

B-Zell-ALL: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah für diese Patientengruppe ist nicht erwiesen.

[...]

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 Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion. Leukapheresat von diesen Patienten wird nicht für die Herstellung von Kymriah akzeptiert. Vor der Entnahme der Zellen für die

Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen.

Kinder und Jugendliche

B-Zell-ALL: Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah bei Kindern unter 3 Jahren vor. Zurzeit vorliegende Daten für diese Altersgruppe werden in den Abschnitten [...] beschrieben.

[...]

Art der Anwendung

Kymriah darf nur intravenös angewendet werden.

Vorbereitung für die Infusion

Kymriah ist nur für die autologe Anwendung bestimmt. Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Infusionsbeutel von Kymriah und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf den chargenspezifischen Dokumenten zu bestätigen [...].

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden [...].

Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute gegeben werden.

Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah ≤ 20 ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.“ [...] [1].

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von Kymriah, siehe Abschnitt [...].

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (*Abschnitt 4.4 der Fachinformation*)

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des

behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Autologe Anwendung

Kymriah ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. Kymriah darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und auf den chargenspezifischen Dokumenten nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Wegen der Risiken bei einer Behandlung mit Kymriah sollte die Infusion aufgeschoben werden, wenn für einen Patienten eine der folgenden Bedingungen zutrifft:

- Noch andauernde, schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere pulmonale Nebenwirkungen, kardiale Nebenwirkungen oder Hypotonie) aufgrund vorangegangener Chemotherapien.
- Aktive unkontrollierte Infektion.
- Aktive Graft-versus-Host-Reaktion (*graft-versus-host disease*, GvHD)
- Klinisch signifikante Verschlechterung der Leukämie last oder rasche Progression des Lymphoms nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion.

Übertragung eines Infektionserregers

Obwohl Kymriah auf Sterilität und Mykoplasmen getestet wurde, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Kymriah anwenden, müssen daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden. Diese Informationen sind in dem Patientenpass enthalten, der den Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Leukämie oder Lymphom mit Befall des zentralen Nervensystems (ZNS)

Bei Patienten mit aktiver ZNS-Leukämie und aktivem ZNS-Lymphom liegen nur begrenzte Erfahrungen für die Anwendung von Kymriah vor. Daher ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Kymriah bei diesen Patientengruppen nicht bekannt.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Ereignisse, wurde nach der Infusion von Kymriah häufig beobachtet [...].

In nahezu allen Fällen trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL zwischen 1 und 10 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms betrug 8 Tage bei Patienten mit B-Zell-ALL.

Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms sind unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Fatigue, Kopfschmerzen, Hypotonie, Dyspnoe, Tachypnoe, Hypoxie und Tachykardie. Auch kann es zu Funktionsstörungen von Organen kommen, darunter Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Leberschäden, die einhergehen mit erhöhter Serumkonzentration von Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin. In einigen Fällen kann es im Rahmen des Zytokin-Freisetzungssyndroms zu disseminierter intravasaler Gerinnung (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) mit niedrigen Fibrinogenspiegeln, Kapillarlecksyndrom (*capillary leak syndrome*, CLS), Makrophagen-Aktivierungssyndrom (MAS) und hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) kommen. Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse, einschließlich Fieber, zu überwachen.

Risikofaktoren für ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit B-Zell-ALL sind eine vor der Infusion bestehende hohe Tumorlast, unkontrollierte oder schnell zunehmende Tumorlast nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, aktive Infektion und früh nach der Infusion von Kymriah einsetzendes Fieber oder Zytokin-Freisetzungssyndrom. [...]

Vor der Verabreichung von Kymriah bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit B-Zell-ALL sollten Maßnahmen getroffen werden, um die Tumorlast des Patienten zu senken und unter Kontrolle zu halten.

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

Behandlung des Kymriah assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms

Die Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms sollte ausschließlich anhand des klinischen Zustands des Patienten und entsprechend des in Tabelle [...] aufgeführten Behandlungsalgorithmus des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgen. Bei mittelschwerem oder schwerem Zytokin-Freisetzungssyndrom, das auf Kymriah zurückzuführen war, wurde eine gegen IL-6 gerichtete Therapie wie Tocilizumab angewendet. Eine Dosis Tocilizumab pro Patient muss vor der Infusion von Kymriah für eine mögliche Anwendung vor Ort verfügbar

sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (shortage catalogue) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Behandlungsmaßnahmen für CRS anstelle von Tocilizumab haben.

Kortikosteroide können in lebensbedrohlichen Notfällen angewendet werden. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden expandiert Tisagenlecleucel weiter und bleibt nach der Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden erhalten. Patienten mit einer klinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten nach intensivmedizinischen Standards betreut und Maßnahmen wie eine Echokardiographie sollten in Betracht gezogen werden. Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)Antagonisten werden zur Behandlung eines Kymriah-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms nicht empfohlen.

Alternative Behandlungsstrategien für das Zytokin-Freisetzungssyndrom können basierend auf einrichtungsspezifischen oder wissenschaftlichen Leitlinien implementiert werden.

Tabelle 3-20: Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom

Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms	Symptomatische Behandlung	Tocilizumab	Kortikosteroide
Leichte Symptome, die nur eine symptomatische Behandlung erfordern, z. B.: <ul style="list-style-type: none"> Leichtes Fieber Fatigue Anorexie	Ausschluss anderer Ursachen (z. B. einer Infektion) und Behandlung von Symptomen, z. B. mit Antipyretika, Antiemetika, Analgetika etc. Bei Neutropenie Gabe von Antibiotika gemäß den nationalen Leitlinien	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Symptome, die eine moderate Intervention erfordern: <ul style="list-style-type: none"> Hohes Fieber Hypoxie <ul style="list-style-type: none"> Leichte Hypotonie 	Falls erforderlich, Gabe von Antipyretika, Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und / oder niedrigdosierte Vasopressoren. Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien	Falls nach symptomatischer Behandlung keine Verbesserung eintritt, Gabe von Tocilizumab intravenös über 1 Stunde: <ul style="list-style-type: none"> 8 mg/kg (max. 800 mg), wenn Körpergewicht ≥ 30 kg 12 mg/kg, wenn Körpergewicht < 30 kg 	Bei ausbleibender Verbesserung innerhalb von 12 bis 18 Stunden nach Gabe von Tocilizumab: Gabe einer Tagesdosis von 2 mg/kg Methylprednisolon (oder Entsprechendes) intravenös, bis kein Vasopressor und keine Sauerstofftherapie mehr nötig ist, danach Ausschleichen*
Symptome, die eine aggressive Intervention erfordern: <ul style="list-style-type: none"> Hypoxie mit notwendiger High-Flow-Sauerstofftherapie oder Hypotonie, die die Gabe hochdosierter oder mehrerer Vasopressoren erfordert 	High-Flow-Sauerstofftherapie, intravenöse Flüssigkeitszufuhr und hochdosierte(r) Vasopressor(en). Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien	Falls keine Verbesserung eintritt, Wiederholung der Gabe von Tocilizumab alle 8 Stunden (max. 4 Dosen können gegeben werden)*	
Lebensbedrohliche Symptome: <ul style="list-style-type: none"> Hämodynamische Instabilität trotz intravenöser Flüssigkeitszufuhr und Gabe von Vasopressoren Zunehmende Atemnot Rasche Verschlechterung des klinischen Zustands 	Maschinelle Beatmung. Intravenöse Flüssigkeitszufuhr und hochdosierte(r) Vasopressor(en). Behandlung anderer Organtoxizitäten gemäß den nationalen Leitlinien		
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms	Symptomatische Behandlung	Tocilizumab	Kortikosteroide
* Falls nach Gabe von Tocilizumab und Steroiden keine Verbesserung eintritt, ist die Gabe anderer Anti-Zytokin- und Anti-T-Zell-Therapien nach Richtlinien der Einrichtung und publizierten Leitlinien in Betracht zu ziehen.			

Neurologische Nebenwirkungen

Unter Kymriah kann es häufig zu neurologischen Ereignissen kommen, insbesondere zu Enzephalopathie, Verwirrheitszuständen oder Delirium, die von schwerer oder lebensbedrohlicher Ausprägung sein können [...]. Andere Manifestationen beinhalten einen getrübbten Bewusstseinszustand, Krampfanfälle, Aphasie und Sprachstörungen. Mehrheitlich traten neurologische Ereignisse innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion von Kymriah auf und waren von vorübergehender Natur. Im Median betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten neurologischen Ereignisse, die zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Infusion von Kymriah auftraten, 9 Tage bei B-Zell-ALL. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 7 Tage bei B-Zell-ALL. Neurologische Ereignisse können während des Zytokin-Freisetzungssyndroms, nach dem Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms oder bei Abwesenheit eines Zytokin-Freisetzungssyndroms einsetzen.

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

Infektionen und febrile Neutropenie

Bei Patienten mit einer aktiven, unkontrollierten Infektion sollte die Behandlung mit Kymriah erst nach dem Abklingen der Infektion eingeleitet werden. Abhängig vom Ausmaß der vorangegangenen Immunsuppression sollte vor der Infusion von Kymriah die Infektionsprophylaxe gemäß den Standardleitlinien erfolgen.

Bei Patienten traten nach der Infusion von Kymriah häufig schwerwiegende Infektionen auf, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen, die in einigen Fällen spät einsetzten [...]. Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktisch Antibiotika angewendet werden und Kontrolluntersuchungen sollten vor und während der Behandlung mit Kymriah erfolgen. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms erschweren. Die Möglichkeit von opportunistischen Infektionen des zentralen Nervensystems sollte bei Patienten mit neurologischen Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden und entsprechende diagnostische Untersuchungen sollten durchgeführt werden.

Bei Patienten wurde nach der Infusion von Kymriah häufig eine febrile Neutropenie beobachtet [...], die mit einem Zytokin-Freisetzungssyndrom einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Situation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Bei Patienten, bei denen unter Kymriah eine komplette Remission erreicht wurde, können die resultierenden niedrigen Immunglobulinspiegel das Infektionsrisiko erhöhen. In Abhängigkeit vom Alter und den spezifischen Leitlinien sollte auf Anzeichen und Symptomen von Infektionen geachtet werden.

Länger anhaltende Zytopenien

Nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion von Kymriah kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sollten gemäß den Standardleitlinien behandelt werden. Bei der Mehrheit der Patienten, die nach der Behandlung mit Kymriah an Tag 28 Zytopenien aufwiesen, verringerte sich der Schweregrad bei pädiatrischen ALL-Patienten innerhalb von drei Monaten auf Grad 2 oder darunter. Eine länger anhaltende Neutropenie geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Während der ersten 3 Wochen nach der Infusion von Kymriah oder während eines noch bestehenden Zytokin-Freisetzungssyndroms wird die Gabe von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere von Granulozyten--Monozyten--Kolonie-stimulierenden Faktoren (*granulocyte macrophage-colony stimulating factor*, GM-CSF), die das Potenzial besitzen, Symptome eines Zytokin--Freisetzungssyndroms zu verschlechtern, nicht empfohlen.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Kymriah behandelt werden, können sekundäre Malignome oder ein Rezidiv ihres Krebses entwickeln. Sie sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, sollte das Unternehmen kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie und Agammaglobulinämie können bei Patienten nach der Infusion von Kymriah auftreten. Nach der Behandlung mit Kymriah sollten die Immunglobulinspiegel überwacht werden. Bei Patienten mit niedrigen Immunglobulinspiegeln sollten je nach Alter und Leitlinien präventive Maßnahmen wie Vorbeugung von Infektionen, Antibiotikaphylaxe und Immunglobulin-Ersatztherapie getroffen werden.

Tumor-Lyse-Syndrom (TLS)

Ein TLS, das einen schweren Verlauf nehmen kann, wurde gelegentlich beobachtet. Zur Verringerung des Risikos des TLS sollten Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast vor der Infusion von Kymriah Allopurinol oder eine alternative Prophylaxe erhalten.

Anzeichen und Symptome eines TLS sollten überwacht werden und bei einem Auftreten entsprechend der Standardleitlinien behandelt werden.

Begleiterkrankungen

Patienten mit aktiven ZNS-Erkrankungen in der Vorgeschichte oder mit eingeschränkter Funktion von Nieren, Leber, Lunge oder Herz wurden von den Studien ausgeschlossen. Diese Patienten sind wahrscheinlich anfälliger auf die unten beschriebenen Nebenwirkungen und benötigen daher eine besondere Überwachung.

Vorherige Stammzelltransplantation

Bei Patienten, die sich einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) unterzogen haben, wird empfohlen, Kymriah frühestens 4 Monate danach zu geben, da das potenzielle Risiko besteht, dass unter Kymriah eine Verschlimmerung der GvHD eintreten kann. Die Leukapherese zur Herstellung von Kymriah sollte frühestens 12 Wochen nach einer allogenen SZT erfolgen.

Serologische Untersuchungen

Es gibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HBV, HCV und HIV.

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung hat ein Screening auf HBV, HCV und HIV in Übereinstimmung mit den klinischen Leitlinien zu erfolgen. Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) kann bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, auftreten und kann zu einer fulminant verlaufenden Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führen.

Frühere Anti-CD19-Therapie

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Kymriah bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben. Obwohl eine Aktivität von Tisagenlecleucel beobachtet wurde, sind die Daten derzeit zu begrenzt, um eine angemessene Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles bei diesen Patienten vorzunehmen. Kymriah wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer vorausgegangenen Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

Beeinträchtigung serologischer Untersuchungen

Da der zur Herstellung von Kymriah verwendete lentivirale Vektor und HIV kurze Abschnitte an identischer genetischer Information aufweisen, können einige kommerzielle, zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests (*nucleic acid test*, NAT) zu einem falsch positiven Ergebnis führen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid (DMSO) und Dextran 40 in Kymriah zurückzuführen sein. Alle Patienten sollten während der Infusionsdauer genau beobachtet werden.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah genauer zu beschreiben.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 24,3 bis 121,5 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 1 bis 6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“. [1]

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

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

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit Kymriah wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit Kymriah und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.“ [1]

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der [...] genannten sonstigen Bestandteile.“

Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.“ [1]

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (*Abschnitt 4.7 der Fachinformation*)

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

Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse, einschließlich verändertem mentalen Zustand oder Krampfanfällen, besteht bei Patienten, die Kymriah erhalten, das Risiko einer Veränderung oder Einschränkung des Bewusstseinszustands oder der Koordination und sie dürfen 8 Wochen lang nach der Kymriah-Infusion nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder schwere oder potenziell gefährliche Maschinen bedienen.“ [1]

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (*Abschnitt 6.6 der Fachinformation*)Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

„Kymriah muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von Kymriah angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Anwendung

Vor der Anwendung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Infusionsbeutel von Kymriah und den Begleitunterlagen übereinstimmt. Ferner ist die Gesamtzahl der zu verwendenden Infusionsbeutel anhand der patientenspezifischen Informationen auf den chargenspezifischen Dokumenten, die dem Arzneimittel beiliegen, zu bestätigen.

Das Auftauen von Kymriah und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Infusionsstartzeit muss im Voraus festgelegt werden, damit mit dem Auftauen so begonnen werden kann, dass Kymriah zur Verfügung steht, wenn der Patient für die Infusion bereit ist. Sobald Kymriah aufgetaut ist und Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) erreicht hat, sollte es innerhalb von 30 Minuten, einschließlich jeglicher Unterbrechung während der Infusion, infundiert werden, um die maximale Lebensfähigkeit des Zellproduktes zu erhalten.

Überprüfung und Auftauen des/der Infusionsbeutel(s)

Das Arzneimittel bis unmittelbar vor Anwendung nicht auftauen.

Der Infusionsbeutel sollte während des Auftauens in einen zweiten sterilen Beutel gelegt werden, um die Ports vor einer Kontamination zu schützen und um ein Auslaufen für den

unwahrscheinlichen Fall eines undichten Infusionsbeutels zu verhindern. Kymriah sollte unter Verwendung eines Wasserbads oder einer trockenen Auftaumethode bei 37 °C aufgetaut werden, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr zu sehen ist. Nach Beendigung des Auftauvorgangs sollte der Beutel sofort aus der Auftauvorrichtung entnommen und bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) bis zur Infusion aufbewahrt werden. Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlungsdosis erhalten wurde (die Anzahl der Beutel, die eine Dosis ergeben, ist im Chargenzertifikat [*batch certificate*] angegeben), sollte der nächste Beutel erst aufgetaut werden, nachdem der Inhalt des vorherigen Beutels infundiert wurde.

Kymriah darf nicht bearbeitet werden. Kymriah darf z. B. vor der Infusion nicht gewaschen (zentrifugiert und in einem neuen Medium suspendiert) werden.

Der/die Infusionsbeutel muss/müssen vor dem Auftauen auf Beschädigungen oder Risse untersucht werden. Wenn der Infusionsbeutel eine Beschädigung aufweist oder undicht ist, darf der Inhalt nicht infundiert werden, sondern ist gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit biologischen Abfällen zu entsorgen.

Anwendung

Kymriah sollte als intravenöse Infusion von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das über Erfahrung mit immunsupprimierten Patienten verfügt und alle notwendigen Maßnahmen zur Behandlung einer Anaphylaxie ergreifen kann. Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) ist sicherzustellen, dass vor der Infusion pro Patient mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sind. Krankenhäuser müssen innerhalb von 8 Stunden Zugang zu zusätzlichen Dosen von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortage catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, ist sicherzustellen, dass geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für das Zytokin-Freisetzungssyndrom vor Ort verfügbar sind.

Die Identität des Patienten muss mit den Patientenangaben auf dem Infusionsbeutel übereinstimmen. Kymriah ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden.

Kymriah sollte als intravenöse Infusion durch einen latexfreien Infusionsschlauch ohne einen Leukozytendepletionsfilter als Schwerkraftinfusion mit einer Geschwindigkeit von circa 10 bis 20 ml pro Minute verabreicht werden. Der gesamte Inhalt des/der Infusionsbeutel(s) sollte infundiert werden. Der Schlauch sollte mit steriler Kochsalzlosung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) vor der Infusion luftfrei befüllt und nach der Infusion gespült werden. Nach der Infusion des vollständigen Volumens sollte der Infusionsbeutel mit 10 bis 30 ml Kochsalzlosung zur Infusion (9 mg/ml; 0,9 %) nachgespült werden, um sicherzustellen, dass dem Patienten so viele Zellen wie möglich infundiert werden.

Wenn das zu verabreichende Volumen von Kymriah ≤ 20 ml ist, kann die intravenöse Bolusgabe als alternative Verabreichungsmethode gewählt werden.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Kymriah in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit Kymriah in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.“ [1]

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Kymriah ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung, wie dem Anhang IIB des EPAR zu entnehmen ist [3].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

In Anhang IID des EPAR (BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS) sind eine Reihe von Anforderungen festgelegt [3]:

Risikomanagement-Plan (RMP)

Ein aktualisierter RMP ist nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur und jedes Mal einzureichen, 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 mit den folgenden Schlüsselementen:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums

Um die mit der Kymriah-Behandlung verbundenen Risiken zu minimieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass die Krankenhäuser und die zugehörigen Einrichtungen, die Kymriah abgeben, entsprechend dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Abgabe (*controlled distribution program*) besonders qualifiziert sind.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss am Behandlungszentrum sicherstellen, dass für jeden Patienten vor der Behandlung Tocilizumab als Arzneimittel zur Behandlung eines CRS sofort verfügbar sind. Krankenhäuser müssen innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorherigen Dosis Zugang zu einer zusätzlichen Dosis von Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Verzeichnis für Lieferengpässe (*shortage catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, stellt der Inhaber der Genehmigung sicher, dass geeignete alternative Behandlungsmaßnahmen für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) anstelle von Tocilizumab vor Ort verfügbar sind.

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

Schulungsprogramm

Schulungsprogramm

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Zulassungsinhaber hat innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abzuschließen [3, 4]:

Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Sicherheit - einschließlich der Langzeitsicherheit - von Kymriah weiter zu charakterisieren, sollte der Antragsteller eine Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Krankheitsregister für ALL- und DLBCL-Patienten durchführen und einreichen.

- Zwischenberichte: Jährliche Sicherheitsberichte und Zwischenberichte alle 5 Jahre
- Finaler Studienbericht: Dezember 2038

Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Kymriah bei ALL-Patienten unter einem Alter von 3 Jahren weiter zu bewerten, sollte der Antragsteller eine Studie auf der Grundlage von Daten aus einem Krankheitsregister für ALL-Patienten durchführen und einreichen.

- Zwischenberichte: Teil der jährlichen Sicherheitsberichte der nichtinterventionellen PASS
- Finaler Bericht: Dezember 2023

Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Kymriah bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL weiter zu bewerten, sollte der Antragsteller eine prospektive Beobachtungsstudie an Patienten mit r/r DLBCL durchführen und einreichen, die auf Daten aus dem Register mit Messung von Wirksamkeitsendpunkten gemäß Studie C2201 basiert, einschließlich Angaben zur Herstellungszeit (d. h. Zeit seit dem letzten Rezidiv oder dem bestätigten refraktären Status, Zeit seit der Entscheidung zur Behandlung und Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion).

- Fällig im Juni 2022

Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Kymriah bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL weiter zu charakterisieren, sollte der Antragsteller den finalen CSR mit einem Follow-up von 5 Jahren für Studie C2201 vorlegen.

- Finaler CSR: August 2023

Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Kymriah bei rezidiviertem/refraktärem DLBCL weiter zu charakterisieren, sollte der Antragsteller die finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie CCTL019H2301, einer offenen Phase-III-Studie mit Kymriah versus Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, einreichen. en.

- Fällig im März 2027

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Als Quelle wird die im EPAR veröffentlichte Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans herangezogen [5]. Es wird auf die aktuelle Fassung der Fachinformation [1] verwiesen. Die Langfassung des EU Safety Risk Management Plan liegt in der Version 5.1 vom 28. Juli 2022 vor [2].

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen • Infektionen • Tumor-Lyse-Syndrom • Länger anhaltende Depletion normaler B Zellen / Agammaglobulinämie • Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Zerebrales Ödem • Entstehung replikationsfähiger Lentiviren • Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors) • Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung • Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion • Übertragung von Infektionserregern • Verminderung der Lebensfähigkeit des Zellprodukts durch unsachgemäßen Umgang
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit • Anwendung bei Patienten mit HBV / HCV / HIV • Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der malignen Erkrankung • Langzeitsicherheit • Immunogenität
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Tabelle 3-22: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Kategorie 1 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche Bedingungen der Zulassung sind				
CCTL019B2401 (PASS) Nicht-interventionelle Studie einer Sekundärdatenanalyse aus Registern (einschließlich CIBMTR und EBMT) zur Bewertung der Langzeitsicherheit bei Patienten, deren maligne Erkrankungen mit CAR-T-Therapien behandelt wurden (laufend)	Das primäre Ziel ist die Bewertung der Sicherheit bei Patienten mit Malignitäten der B-Lymphozyten, die im real-world-Setting mit Tisagenlecleucel behandelt wurden.	<ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen • Infektionen • Tumor-Lyse-Syndrom • Länger anhaltende Depletion normaler B-Zellen / Agammaglobulinämie • Hämatopoetische Erkrankungen einschließlich Zytopenien • Zerebrales Ödem • Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)-soweit durchführbar • Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung • Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion • Übertragung von Infektionserregern • Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit • Anwendung bei Patienten mit HBV / HCV / HIV • Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der malignen Erkrankung • Langzeitsicherheit 	<p>Beginn der Datenerfassung (erste Visite des ersten Patienten)</p> <p>Voraussichtliches Ende der Studie</p> <p>Zwischenberichte</p> <p>Finaler Bericht der Studienergebnisse</p>	<p>Dezember 2018</p> <p>Dezember 2037</p> <p>Jährliche Berichte (basierend auf CIBMTR- und EBMT-Registerdaten), halbjährliche Berichte (basierend auf EBMT-Registerdaten) und 5-Jahres-Interimsanalysen (Erstbericht 2020)</p> <p>Dezember 2038</p>

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Kategorie 2 – Auferlegte vorgeschriebene zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche spezifischen Verpflichtungen (<i>Specific Obligations</i>) im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder einer Zulassung unter außergewöhnlichen Umständen unterliegen				
Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
CCTL019A2205B Langzeit-Follow-up-Studie bei Patienten, die eine lentiviral-basierte, CD19-gerichtete CAR-T-Zelltherapie erhalten haben (laufend)	Das primäre Ziel der Studie ist die Beschreibung von ausgewählten, verzögerten unerwünschten Ereignissen, die gemäß der aktuellen Richtlinien der Gesundheitsbehörde vermutlich im Zusammenhang mit einer früheren CD19-CAR-T-Zelltherapie stehen. Folgende sekundäre Ziele werden verfolgt: <ul style="list-style-type: none"> Überwachung der Persistenz des CD19 CAR-Transgens im peripheren Blut Überwachung der RCL-Expression Beurteilung der Langzeitwirksamkeit von CD19 CAR-T Überwachung der Lymphozytenwerte Beschreibung von Wachstum, Entwicklung und weiblichem Fortpflanzungsstatus bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Erstinfusion von CD19-CAR-T-Zellen < 18 Jahre alt waren 	<ul style="list-style-type: none"> Zytokin-Freisetzungssyndrom Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen Infektionen Tumor-Lyse-Syndrom Länger anhaltende B-Zell-Depletion / Agammglobulinämie Hämatopoetische Erkrankungen einschließlich Zytopenien Zerebrales Ödem Entstehung replikationsfähiger Lentiviren Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors) Neuaufreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion Übertragung von Infektionserregern Langzeitsicherheit Immunogenität 	<p>Beginn der Datenerfassung (erste Visite des ersten Patienten)</p> <p>Voraussichtliches Ende der Studie</p> <p>Zwischenberichte</p> <p>Finaler Bericht der Studienergebnisse</p>	<p>November 2015</p> <p>Dezember 2036</p> <p>Jährliche Berichte und 5-Jahres-Interimsanalysen (Erstbericht 2020)</p> <p>Dezember 2037</p>

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Termin der Einreichung
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: Novartis 2022 [2]				

Weitere Studien nach der Zulassung

Für die Weiterentwicklungsphase nach der Zulassung wurden weitere Studien geplant, die als Auflage aus der Zulassung weitergeführt werden [2]:

Bericht der real-world-Evidenz für Kymriah bei Kindern unter 3 Jahren mit B-ALL (basierend auf der Registerstudie CCTL019B2401; laufend)

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Kymriah bei allen Patienten mit B-ALL unter 3 Jahren weiter zu evaluieren, führt Novartis eine Studie durch, die auf einem Krankheitsregister aller Patienten mit B-ALL basiert.

Subgruppenanalyse der real-world-Studie CCTL019B2401 bei Patienten mit DLBCL (laufend)

Die Studie hat zum Ziel, die Wirksamkeit von Kymriah bei rezidiertem/refraktärem DLBCL mit ähnlichen Endpunkten wie in der pivotalen Studie C2201 sowie die Herstellungsprozesse unter real-world-Bedingungen weiter zu charakterisieren.

CCTL019C2201 (laufend)

Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitwirksamkeit und –icherheit von Kymriah bei rezidiertem oder refraktärem DLBCL erstellt Novartis einen Follow-up-Bericht über 24 Monate für die Hauptkohorte und für alle infundierten Patienten der Studie C2201. Zusätzlich wird Novartis in einem finalen Studienbericht den Zeitraum von 5 Jahren Follow-up auswerten.

CCTL019H2301 (laufend)

Zur weiteren Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Kymriah bei rezidiertem oder refraktärem DLBCL stellt Novartis die Ergebnisse der Studie CCTL019H2301 zur Verfügung, einer offenen Phase-III-Studie mit Kymriah versus Standardversorgung bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem aggressivem B-Zell-non-Hodgkin-Lymphom.

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>) Schulungsprogramm einschließlich Trainingsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe und Leitfaden für Patienten</p>	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>) Schulungsprogramm einschließlich Trainingsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe und Leitfaden für Patienten</p>	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Infektionen	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine</p>	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Tumor-Lyse-Syndrom	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine</p>	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Länger anhaltende Depletion normaler B-Zellen / Agammaglobulinämie	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.6 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine</p>	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Hämatologische Erkrankungen (einschließlich Zytopenien)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4, und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine</p>	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potenzielle Risiken		
Zerebrales Ödem	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Entstehung replikationsfähiger Lentiviren	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019A2205B
Sekundäre Malignome (einschließlich Oligo- / Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.4 und 5.3 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019B2401 (soweit durchführbar) CCTL019A2205B
Neuaufreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Verschlimmerung der Graft-versus-Host-Reaktion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Übertragung von Infektionserregern	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 5 sowie SmPC Abschnitt Weitere Informationsquellen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Verminderung der Lebensfähigkeit des Zellprodukts durch unsachgemäßen Umgang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 6.3, 6.4, 6.5 und 6.6 Gebrauchsinformation Abschnitte 3 und 5 sowie SmPC Abschnitt Weitere Informationsquellen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Programm zur kontrollierten Abgabe (<i>Controlled distribution program</i>) Schulungsprogramm einschließlich Trainingsmaterialien für Angehörige der Apotheke, des Zelllabors und des Infusionszentrums	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Fehlende Informationen		
Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.6 und 5.3 Gebrauchsinformation Abschnitt 2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019B2401
Anwendung bei Patienten mit HBV / HCV / HIV	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 6.6 Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 3 sowie SmPC Abschnitt Weitere Informationsquellen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019B2401
Anwendung bei Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung der malignen Erkrankung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in den Abschnitten 4.4 und 5.1 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019B2401
Langzeitsicherheit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in Abschnitt 4.8 Gebrauchsinformation Abschnitt 4 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019B2401 CCTL019A2205B
Immunogenität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung SmPC in Abschnitt 5.2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung Keine	Zusätzlich CCTL019A2205B
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: Novartis 2022, EMA 2022 [2, 5]		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Kymriah muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.“ [1].

Die Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V regelt die Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (*advanced therapy medicinal products*, ATMP) im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie – ATMP-QS-RL zuletzt geändert am 3. November 2022). In der ATMP-QS-Richtlinie werden Mindestanforderungen und sonstige Qualitätsanforderungen an die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität bei der onkologischen Versorgung von Patienten mit ATMPs u.a. aus der Gruppe der CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien festgelegt. Ziele sind die Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen Versorgung sowie die Sicherstellung einer sachgerechten Anwendung des ATMP im Interesse der Patientensicherheit. Abschnitt II der Richtlinie konkretisiert die ATMP-spezifischen Anforderungen zur Anwendung der jeweiligen ATMP, speziell CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien in Anlage I [6, 7].

Die Qualitätsanforderungen basieren auf der derzeit bestverfügbaren Evidenz bei der CAR-T-Zelltherapie, insbesondere Empfehlungen von sachverständigen Organisationen und Experteneinschätzungen der medizinischen Wissenschaft und Praxis. Maßgeblich liegen Empfehlungen in Form eines Kriterienkatalogs der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinischen Onkologie e.V. (DGHO) zur qualitätsgesicherten Durchführung der CAR-T-Zelltherapie in Deutschland in der Version vom 29.01.2019 zugrunde, die interdisziplinär beraten wurden und in der Anwendung von CAR-T-Zellen in Deutschland Eingang gefunden haben. Desweiteren wurden Empfehlungen der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) berücksichtigt [8].

Zur Umsetzung der Qualitätsanforderungen, welche im Wesentlichen Strukturvorgaben festlegen, werden normierte Durchführungsbestimmungen erlassen. Sie sehen eine Vorabgenehmigung durch den Medizinischen Dienst (MD) vor, orientiert an dem Prüfverfahren der MD-Qualitätskontroll-Richtlinie. Die damit verbundene, verbindliche Bestätigung zur Leistungsberechtigung zur CAR-T-Behandlung in der genannten Indikation bringt den Behandlungseinrichtungen die notwendige Gewähr und Sicherheit für die notwendigen Vorhaltungen und Beschaffung der CAR-T-Zellen [8].

Die Qualitätsanforderungen zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien umfassen insbesondere:

- Personelle und fachliche Anforderungen an das ärztliche und nicht-ärztliche Personal,
- Anforderungen an die Erfahrung in der Behandlungseinrichtung,
- Anforderungen an Indikationsstellung und Aufklärung,
- Anforderungen an Infrastruktur und Organisation,
- Sonstige Qualitätsanforderungen,
- Anforderungen an die onkologische Nachsorge,
- Besondere Bestimmungen zur Einhaltung der Qualitätsanforderungen,
- Übergangsregelungen.

Darüber hinaus enthält eine Anlage die infrage kommenden Kodierungen von Diagnosen sowie Operationen und Prozeduren, die jährlich aktualisiert wird. Die Anhänge 2-4 beinhalten Checklisten für das Nachweisverfahren zur Erfüllung von Anforderungen und Prozessanforderungen nach Maßgabe der § 2-7 und Anforderungen der onkologischen Nachsorge nach Maßgabe des § 8 [6, 7].

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zur Anwendung von Tisagenlecleucel wurden der Fachinformation von Kymriah entnommen [1]. Zusätzliche Angaben entstammen dem RMP [2] bzw. dem EPAR zu Kymriah [3, 5]. Des Weiteren wurden Veröffentlichungen des G-BA und die ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie als Quellen herangezogen [6–8].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/022124>, aufgerufen am 29.08.2023.
2. Novartis Pharma GmbH. EU Safety Risk Management Plan. Version 5.1: PSUR-Datenschnitt: 12.08.2021; 28.7.2022.
3. European Medicines Agency (EMA). Kymriah - EMEA/H/C/004090 - R/0068. Kymriah: European Assessment Report - Product Information. Stand: 10.05.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>, aufgerufen am 05.07.2023.
4. European Medicines Agency. Kymriah: European Public Assessment Report - Product Information.; 2020.
5. European Medicines Agency (EMA). Kymriah: European Assessment Report - Risk Management Plan - Summary. Stand: 24.10.2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah#product-information-section>, aufgerufen am 05.07.2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) in der Fassung vom 4. November 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.06.2022 B2) in Kraft getreten am 14. Juni 2022 zuletzt geändert am 3. November 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 24.01.2023 B2) in Kraft getreten am 1. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3037/ATMP-QS-RL_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf, aufgerufen am 05.07.2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL): CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien; 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/323/>, aufgerufen am 05.07.2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell Neoplasien nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und zur Änderung der Anlage XII zur Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) vom 17. September 2020; 2020. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6893/2020-09-17_AM-RL_CarT-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen_TrG.pdf, aufgerufen am 05.07.2023.

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 3-24 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 3-24 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 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja / nein)
	Nicht zutreffend		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion, Stand April 2023 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand April 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/022124>, aufgerufen am 29.08.2023.