

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3B

*Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges
B-Zell-Lymphom*

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	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
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	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	91
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Wichtige prognostische Faktoren bei Diagnose	17
Tabelle 3-2: Risikogruppen gemäß IPI	18
Tabelle 3-3: Verfügbare Prävalenzdaten zu DLBCL	25
Tabelle 3-4: Jährliche Inzidenz des DLBCL	26
Tabelle 3-5: Entwicklung der Fallzahlen zu Prävalenz und Inzidenz bei Nicht folliculärem Lymphom/Diffusem Non-Hodgkin-Lymphom (C83) und DLBCL (C83.3) seit 2013 (Männer und Frauen insgesamt).....	30
Tabelle 3-6 Voraussichtliche Entwicklung der Inzidenz des DLBCL	31
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-8: Herleitung der Größe der Zielpopulation in Deutschland	34
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-10 Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-15: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin und Cyclophosphamid oder alternativ Bendamustin.....	53
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	56
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sonstige GKV-Leistungen.....	57
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-21: Behandlungsalgorithmus beim Zytokin-Freisetzungssyndrom	71
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	81
Tabelle 3-23: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	82

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten..... 85

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 91

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Herleitung der Patientenzahlen	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
ABC	Activated B-Cells [<i>Aktivierte B-Zellen</i>]
Abs.	Absatz
ALL	akute lymphatische B-Zell-Leukämie
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AMG	Arzneimittelgesetz
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products [<i>Arzneimittel für neuartige Therapien</i>]
ATMP-QS-RL	ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCL	B-cell lymphoma [<i>B-Zell Lymphom</i>]
CARD11	Caspase recruitment domain-containing protein 11
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CAR-T	Chimärer-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>]
CORAL	<i>Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma</i>
CR	Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]
CRs	(European population-based) cancer registries [<i>europäische bevölkerungsbezogene Krebsregister</i>]
COVID-19	<i>Coronavirus-Krankheit-2019</i>
CRS	Cytokine Release Syndrom [<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>]
CT	Computertomographie
DFI	Dossierflasche

DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Ara-C (Cytarabin) und Cisplatin
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation [<i>disseminierte intravasale Gerinnung</i>]
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
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EZH2	Enhancer of zeste homolog 2
FAS	Full-Analysis-Set
FDG	18-Fluordesoxyglukose
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal center B-cell [<i>Keimzentrums-B-Zellen</i>]
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
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
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HMRN	Haematological Malignancies Research Network
i.v.	intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [<i>Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme</i>]
IPI	Internationaler Prognostischer Index

IU	International Unit [<i>Internationale Einheit</i>]
J	Jahr(e)
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LC	Lymphozytendepletierende Chemotherapie
LDH	Laktatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
Max	Maximum
MEF2B	Myocyte enhancer binding factor 2B
mg	Milligramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
MYC	Proto-Onkogen (myc) und Transkriptionsfaktor (Myc)
MYD88	Myeloid differentiation primary response 88
NAT	Nucleic Acid Test [<i>Nukleinsäuretest</i>]
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natürliche Killerzellen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
p53	Nukleäres Phosphoprotein mit einer relativen Molekülmasse 53.000
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study [<i>Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung</i>]
PASS	Post-Authorisation Safety Study [<i>Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung</i>]
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRDM1	PR / set domain 1
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders [<i>Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung</i>]
r/r	rezidiert oder refraktär
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin), Predniso(lo)n

R-GemOx	Rituximab plus Gemcitabin und Oxaliplatin
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics [<i>Fachinformation</i>]
SZT	Stammzelltransplantation
TLS	Tumor-Lyse-Syndrom
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TNFAIP3	Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3
VerfO	Verfahrensordnung
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 (Kymriah®) 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 3B des vorliegenden Dokuments behandelt das Anwendungsgebiet Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (r/r DLBCL).

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 Dokuments 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.

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 2016, aus dem SGB V, aus der Verfahrensordnung des G-BA und aus den Informationen des G-BA zu den Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V.

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 B-lymphoblastische(s) Leukämie/Lymphom; 2018.
6. European Commission. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation DLBCL; 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 zur Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV am 26. Februar 2020. Beratungsanforderung-B-301. Tisagenlecleucel zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL); 16.4.2020.

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 des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL)

Lymphome bilden eine heterogene Gruppe von malignen Erkrankungen. Sie werden grob gemäß ihrer Ursprungszelle entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation [1] eingeteilt in:

- Reife B-Zell-Neoplasien.
- Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien.
- Hodgkin-Lymphome.
- Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders (*PTLD*, *Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung*).
- Histiozytische und dendritische Neoplasien.

Das als aggressiv eingestufte DLBCL ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems und wird den reifen B-Zell-Neoplasien zugeordnet. Als heterogene Erkrankung tritt es in Subtypen auf, die auf Basis von klinischer Ausprägung, Morphologie, Immunphänotyp und molekularen Merkmalen identifiziert werden. Das DLBCL kann jede Altersgruppe betreffen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose beträgt etwa 70 Jahre [2, 3].

Pathogenese des DLBCL

Die molekulare Pathogenese des DLBCL ist komplex, da genetische Veränderungen von Bedeutung sind, die das Wachstum, die Proliferation und das Überleben maligner Zellen beeinflussen [4, 5]. Das DLBCL kann sich als Primärerkrankung (*de novo*) manifestieren oder kann aus einer Transformation eines indolenten Lymphoms, wie etwa des folliculären Lymphoms oder des Marginalzonenlymphoms [6–8], entstehen. Die Mehrzahl der DLBCL-Fälle (60 %) tritt in den Lymphknoten auf, extranodale Manifestationen betreffen am häufigsten den Gastrointestinaltrakt. Etwa 10 bis 25 % der Patienten präsentieren sich mit groß- oder kleinzelligen (sogenannten konkordanten bzw. diskordanten) Knochenmarkinfiltrationen;

weiterhin treten Manifestationen in der Haut, im zentralen Nervensystem (ZNS), in der Speicheldrüse, in Lunge, Niere und Leber auf [6].

Das DLBCL basiert auf der Expansion maligner Klone von reifen B-Zellen in verschiedenen Stufen ihrer Differenzierung. Beim DLBCL sind Mutationen bzw. Amplifikationen in über 300 Genen nachgewiesen, die häufigsten betreffen die Gene BCL6, BCL2, MYC und p53 [4, 5]. Anhand von Genexpressionsmustern lassen sich beim DLBCL zwei Untergruppen bilden [9]:

- Germinal Center B-cell (*GCB, Keimzentrums-B-Zellen*); häufig sind hier BCL2-Translokationen / Mutationen, MYC-Translokationen, EZH2-Mutationen, MEF2B-Mutationen, BCL6-Mutationen oder PTEN-Deletionen.
- Activated B-cell (*ABC, aktivierte B-Zellen*); häufig sind hier TNFAIP3-Mutationen / Deletionen, MYD88-Mutationen, CD79B / A-Mutationen, CARD11-Mutationen, BCL2-Amplifikationen und PRDM1-Mutationen / -Deletionen.

Klinische Symptomatik

Eine charakteristische rasch progrediente Lymphknotenvergrößerung im Halsbereich, der Achsel oder der Leiste prägt die Erstdiagnose des DLBCL, häufig assoziiert mit extranodalen Manifestationen [9, 10]. Weitere initiale Anzeichen und Symptome werden als B-Symptome bezeichnet, ähneln denjenigen einer Infektion und umfassen Fieber, Fatigue, Gewichtsverlust, Nachtschweiß sowie Appetitlosigkeit. Nur ein Teil der Patienten leidet bei Erstdiagnose an diesen Symptomen [9, 10]. Beschwerden im Verdauungsbereich, wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, können durch eine vergrößerte Milz oder durch Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum hervorgerufen werden. Auch Husten, Kurzatmigkeit oder Brustschmerzen können Anhaltspunkte für eine DLBCL Erkrankung sein [10].

Diagnose

Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von Patienten mit Verdacht auf DLBCL stellen die DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie), die ESMO (European Society for Medical Oncology) sowie das US-amerikanische Netzwerk NCCN (National Comprehensive Cancer Network) zur Verfügung [9, 11, 12]. Diese Institutionen geben zusätzlich Leitlinien zur Bestimmung von rezidierten bzw. refraktären Patienten heraus. Insgesamt liefern die Leitlinien ähnliche Empfehlungen hinsichtlich der DLBCL-Diagnose.

Die Diagnosestellung des DLBCL beinhaltet eine umfassende körperliche Untersuchung inklusive großem Blutbild. Lymphknoten, Leber und Milz werden auf mögliche Vergrößerungen untersucht und das Vorhandensein von B-Symptomen abgefragt [9, 11, 12]. Die Erhebung der LDH (Laktatdehydrogenase) im Serum erlaubt Aussagen zur Zellproliferation, die Messung des Harnsäurespiegels gibt Aufschluss über den Zellzerfall. Anhand einer Biopsie der Lymphknoten erfolgen histologische, immunhistochemische,

zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen. Die morphologische Differenzialdiagnose wird mittels einer Immunphänotypisierung bestätigt. Zur Ausbreitungsdiagnostik und damit der Stadieneinteilung ist ein CT-Scan mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen nötig. Die sicherste Detektion von Lymphommanifestationen erfolgt mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) unter Verwendung eines Tracers. Sie ist internationaler Standard. Mit Hilfe des Ganzkörper-PET/CT werden pathologische Glukoseanreicherungen (PET-Komponente) den anatomischen Strukturen (CT-Komponente) zugeordnet [9].

Klassifikation

Die Klassifikation des DLBCL ist aufgrund seiner genetischen, zellulären und klinischen Vielfalt komplex. Daher basiert die derzeit gültige WHO-Lymphom-Klassifikation von 2022 auf einem internationalen Konsens, der pathomorphologische, genetische und klinische Faktoren berücksichtigt. Sie umfasst mehr als 30 Lymphom-Entitäten mit 40 provisorischen oder definitiven reifzelligen B-Zell-Neoplasien [1]. Der Stadieneinteilung dient die Lugano-modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation [13].

Klassifikation gemäß World Health Organization (WHO)

Der erste internationale Konsens hinsichtlich der Einstufung hämatologischer Malignome wurde von der WHO im Jahr 2001 entwickelt und in den Jahren 2008 und 2016 aktualisiert [1]. Ursprünglich kategorisiert dieses System hämatologische Malignome auf Basis des Zelltyps und umfasst so Neoplasien der B-Zellen, T-Zellen oder natürlichen Killerzellen (NK). Jede Kategorie kann auf Basis der Krankheitscharakteristika weiter klassifiziert werden, wie z. B. nach Zellsubtyp und anderen molekularen Eigenschaften von klinischer Relevanz.

Drei wesentliche Subtypen des DLBCL mit unterschiedlicher Prognose werden auf Basis ihres Genexpressionsprofils eingeteilt und charakterisieren Lymphome, die unterschiedlichen Differenzierungsstadien der normalen B-Zell-Entwicklung entsprechen [14]. Der prognostisch günstigere GCB-Subtyp hat seinen Ursprung in den Keimzentrums-B-Lymphozyten und wird geprägt von somatischen Mutationen in Immunoglobulin- (Ig-)Genen [14, 15]. Der ABC-Subtyp stammt von Plasmazellvorstufen ab (Plasmablasten) und exprimiert typischerweise Gene des Plasmazell-Differenzierungsprogramms. Dieser Subtyp hat eine vergleichsweise schlechtere Prognose [14, 15]. DLBCL-Fälle, die aufgrund ihrer genetischen Struktur weder dem GCB- noch dem ABC-Subtyp zuzuordnen sind, werden als nicht-klassifizierbar eingestuft und als „Typ-3-Subgruppe“ bezeichnet; die Prognose ist ähnlich dem ABC-Subtyp [1, 14]. Das DLBCL kann weiterhin auf Basis der Lokalisation der Erkrankung, dem B-Zell-Phänotyp, der Molekulargenetik oder dem gleichzeitigen Auftreten anderer Lymphome klassifiziert werden [1, 16].

Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation

Nach Initialdiagnose wird das DLBCL anhand des Ann-Arbor-Systems eingestuft. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt das standardisierte Ann-Arbor-Klassifikationssystem, während die

Leitlinien von NCCN und DGHO bei Verwendung der PET/CT das Ann-Arbor-Klassifikationssystem nach der Lugano-Modifikation vorsehen. Bei beiden werden insbesondere das Ausmaß und die Verteilung der Lymphknotenbeteiligung sowie die extranodalen Manifestationen beurteilt. Der wesentliche Unterschied zwischen diesen beiden Systemen ist der Einschluss der „Bulky Disease“ in der Stufe II der Lugano-modifizierten Version [13] und der Wegfall des ursprünglichen Ann-Arbor-Stadiums III [11].

Prognostische Faktoren

Prognose bei Erstdiagnose und Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs

Internationaler Prognostischer Index (IPI)

Der IPI wurde 1993 vom International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project entwickelt, um das Gesamtüberleben und das Rezidivrisiko bei Patienten mit aggressivem NHL zu erfassen [17]. In den Index gehen folgende unabhängige prognostische Faktoren ein:

- Alter
- Ann-Arbor-Stadium
- Extranodale Manifestationen
- LDH-Serum-Spiegel
- ECOG-Status

Tabelle 3-1: Wichtige prognostische Faktoren bei Diagnose

Faktor	Günstige Prognose	Ungünstige Prognose
Alter	≤ 60 Jahre	> 60 Jahre
Ann-Arbor-Stadium	I – II	III – IV
Extranodale Manifestationen	0 – 1	≥ 2
LDH-Serum-Spiegel	≤ obere Normgrenze	> obere Normgrenze
ECOG-Status	0 – 1	3 – 5
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Alle Faktoren gehen in den IPI ein. Quelle: Leitlinie der ESMO [12]; Leitlinie der DGHO [9]		

Folgende Ausprägungen der prognostischen Faktoren gehen mit einer schlechten Prognose einher: Fortgeschrittenes Alter (> 60 Jahre), fortgeschrittenes Krankheitsstadium (Ann-Arbor-Stadium III-IV), Manifestationen außerhalb der Lymphknoten, erhöhte LDH-Serum-Spiegel (> 1× der normalen Spiegel) sowie ein eingeschränktes körperliches Leistungsvermögen

(ECOG-Status ≥ 2). Das Vorliegen eines der Risikofaktoren in seiner ungünstigen Ausprägung trägt mit jeweils einem Punkt zum Indexwert des IPI bei, dessen Wert somit zwischen 0 und 5 liegen kann und aus dem vier Risikogruppen abgeleitet werden: Niedriges Risiko (0 / 1 Punkt), niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4 / 5 Punkte).

Tabelle 3-2: Risikogruppen gemäß IPI

IPI-Wert bestimmende Risikofaktoren	Anzahl Risikofaktoren mit ungünstiger Prognose			
	Max. 1 Faktor	2 Faktoren	3 Faktoren	Min. 4 Faktoren
Alter	IPI-Indexwert: 0 / 1 Punkt(e) Niedriges Risiko	IPI-Indexwert: 2 Punkt(e) Niedrig- intermediäres Risiko	IPI-Indexwert: 3 Punkt(e) Hoch- intermediäres Risiko	IPI-Indexwert: 4 / 5 Punkte Hohes Risiko
Ann-Arbor-Stadium				
Extranodale Manifestationen				
LDH-Serum-Spiegel				
ECOG-Status				
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Die Leitlinien der ESMO empfehlen die Anwendung des Standard-IPI und einer alters-adjustierten Version, um Risiko und Prognose von DLBCL-Patienten einschätzen zu können [17]. Bei der Erstlinientherapie schlägt sich der Wert des prognostischen Faktors in unterschiedlichen Behandlungsergebnissen nieder [18]. Eine ungünstige Prognose besteht besonders für ältere Patienten und junge Patienten mit hohem Risiko. Eine systematische Literaturrecherche unter Beteiligung von klinischen Experten bestätigt, dass die Risikofaktoren des IPI sehr wichtige Prognosefaktoren im gegenständlichen Anwendungsgebiet sind (siehe nächster Abschnitt).

Während der IPI bei der Erstdiagnose des DLBCL von Bedeutung sein kann, ist dessen Rolle in späteren Linien nicht vollständig klar. So konstatiert der G-BA, dass die Relevanz vom IPI als prognostischer Faktor so wie auch die Relevanz von ECOG und Krankheitsstadium in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, basierend auf Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften, „nicht abschließend beurteilbar“ ist [19].

Weitere prognostische Faktoren

Vom IPI unabhängige Risikofaktoren, die mit einer schlechteren Prognose und einem höheren Rezidivrisiko einhergehen, sind großzellige (konkordante) Knochenmarkinfiltrationen, sehr große Lymphommanifestationen („Bulky Disease“), eine immunoblastische Zellmorphologie, der immunohistochemische Nachweis einer kombinierten MYC- und BCL2-Expression und die gleichzeitige Translokation des MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Onkogens („Double-Hit-

Lymphom“) [9]. Darüber hinaus wurden durch eine systematische Recherche weitere Faktoren identifiziert, die für die Prognose von Bedeutung sind [20].

Folgende Confounder wurden von klinischen Experten als sehr wichtig eingestuft [20]:

- Alter bei Erstdiagnose
- ECOG-Status
- LDH-Level
- Ann-Arbor-Krankheitsstatus
- Extranodale Beteiligung
- Krankheitsstatus (refraktär vs. rezidiert nach letzter Behandlung)
- Zeit seit Diagnose bis zum ersten Rezidiv
- Anzahl Behandlungslinien
- Translokationen in zwei oder drei Genen (Double-Hit-Lymphome bzw. Triple-Hit-Lymphome)
- Frühere hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)
- Tumormasse von mehr als 7,5 cm im längsten Durchmesser („Bulky Disease“).

Prognose für Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung

Nach einer Komplettremission in der Erstlinientherapie empfiehlt das NCCN eine Follow-up-Untersuchung, die eine klinische Anamnese sowie körperliche Untersuchungen und Messung der Laborwerte umfasst. Sie sollte im Abstand von drei bis sechs Monaten über einen Zeitraum von fünf Jahren erfolgen, danach jährlich oder falls klinisch angezeigt. Bei Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv sind die Diagnosekriterien denen zur Diagnose der Primärerkrankung ähnlich, wie etwa die Tumorbiopsie mit Differentialdiagnose und ein CT-Scan [21].

Die ESMO gibt ähnliche Empfehlungen für das Follow-up der DLBCL-Patienten, die ein Ansprechen erzielt haben. Sie rät, dass folgende Parameter in regelmäßigen Intervallen erhoben werden sollen: Evaluation der Krankheitsgeschichte, körperlicher Zustand, Blutwerte und radiologische Untersuchungen [12]. Bei Patienten, bei denen aufgrund positiver radiologischer Untersuchungen der Verdacht auf ein Rezidiv besteht, sollte die Diagnose durch eine Tumorbiopsie bestätigt werden, bevor eine Zweitlinientherapie eingeleitet wird.

Ein Wiederauftreten der Symptome kann ein Signal für das Auftreten eines Rezidivs bei DLBCL-Patienten sein; jedoch wird ein Rezidiv auch oft während einer Kontrolluntersuchung diagnostiziert, da viele der Patienten asymptomatisch sind [22]. In einer Studie mit rezidierten DLBCL-Patienten zeigten etwa 60 bis 70 % der Patienten Symptome; bei symptomfreien Patienten wurde das Rezidiv durch eine körperliche Untersuchung, erhöhte Lactatdehydrogenase-Spiegel (LDH) oder ein Röntgen-Follow-up (CT) festgestellt [23].

Etwa ein Drittel der Patienten spricht nicht auf die Erstlinientherapie an (*primär refraktäre Patienten*) oder erleidet ein Rezidiv, d. h. es kommt zu einem Wiederauftreten der Erkrankung nach einer initialen Remission [24, 25]. Die DGHO definiert das vollständige Ansprechen (Komplettremission) als mittels PET / CT gemessene fehlende Anreicherung von 18-Fluorodesoxyglukose (FDG) und das partielle Ansprechen als residuelle FDG-Anreicherung mit Rückgang der Tumormasse um mindestens 50 %.

Das Auftreten einer refraktären bzw. rezidivierten Erkrankung verschlechtert die Prognose dramatisch. Standard der Zweitlinientherapie ist eine Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und einer autologen SZT (autoSZT) bei Patienten, die auf die Chemotherapie ansprechen. Besonders ungünstig ist die Prognose bei Patienten, die aufgrund ihres Alters, des Auftretens von Komorbiditäten oder einer chemorefraktären Erkrankung nicht für eine autoSZT geeignet sind oder nach autoSZT ein Rezidiv entwickeln. Wenn eine allogene SZT (alloSZT) ebenfalls nicht in Frage kommt, steht mit den CAR-T-Zelltherapien eine weitere potenziell kurative Therapieoption zur Verfügung. Mittlerweile kann die CAR-T-Zelltherapie bei primär refraktärer Erkrankung oder frühem Rezidiv für einen Teil der Patienten als neuer Standard angesehen werden [9]. Bei Kontraindikationen für die alloSZT oder CAR-T-Zelltherapie bleibt die Möglichkeit für eine experimentelle Therapie oder der Wechsel zu einer palliativen Behandlung [9].

Die mediane Lebenserwartung von Patienten mit einer primär refraktären bzw. rezidivierten Erkrankung liegt bei etwa 7 Monaten mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 24 % [26]. Bei refraktären Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie oder mit frühem Rezidiv nach autoSZT betrug die mediane Überlebensdauer vor Zulassung der CAR-T-Therapien rund sechs Monate und nach 2 Jahren lebten noch weniger als 20 % der Patienten [26]. Im Vergleich dazu lag die Überlebensrate bei Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien unter Tisagenlecleucel bei 40,4 % nach 24 Monaten und bei 34,7 % nach 48 Monaten. Die Überlebensrate blieb über weitere Jahre erhalten mit der Ausbildung eines stabilen Plateaus im Bereich von 30 % ab dem dritten Jahr (Ergebnisse der JULIET-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. Dezember 2022; siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3). Unter Axicabtagen-Ciloleucel lag die Überlebensrate bei Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei Vortherapien in der ZUMA-1-Studie nach 24 Monaten bei 45,5 % [27] und unter Lisocabtagen-Maraleucel bei 40,0 % nach 24 Monaten laut Ergebnissen der Studie TRANSCEND-NHL [28].

Charakterisierung der Zielpopulation

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von:

erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (das in diesem Modul 3B betrachtete Anwendungsgebiet). Bei der Zielpopulation handelt es sich aufgrund des wiederholten Auftretens eines Rezidivs bzw. eines fehlenden Therapieansprechens um Patienten mit einer schlechten Prognose und einer geringen Lebenserwartung [26]. Die kurativen Therapiemöglichkeiten für dieses Patientenkollektiv sind bisher sehr begrenzt bzw. nicht vorhanden.

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.

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Als Standard für die Erstlinientherapie gilt aktuell die Immunchemotherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin®] und Predniso[lo]n). Etwa ein Drittel der Patienten spricht jedoch nicht auf die Erstlinientherapie an (*primär refraktäre Patienten*) oder erleidet ein Rezidiv, d. h. es kommt zu einem Wiederauftreten der Erkrankung nach einer initialen Remission [24, 25].

Die Empfehlung für Patienten mit Rezidiv nach Erstlinientherapie war bisher eine Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosismotherapie und anschließender autoSZT [9, 12]. Eine autoSZT ist aber vor allem für jüngere Patienten geeignet, bei denen keine therapielimitierende Komorbidität vorliegen darf und die darüber hinaus chemosensitiv sein müssen [9]. Für Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung kann zudem die alloSZT eine mögliche Option sein [9]. Allein schon aufgrund des Alters kommen rund 24 bis 79 % der Patienten nicht für eine SZT infrage (siehe Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3). Von den Patienten, die prinzipiell für eine autoSZT geeignet wären, kann sich letztlich nur etwa ein Drittel bis die Hälfte der Hochdosismotherapie mit nachfolgender autoSZT unterziehen. Gründe für die nicht erfolgte autoSZT sind unter anderem das Ausbleiben der erforderlichen Remission auf die Salvage-Therapie, eine Progression nach Salvage-Therapie oder der Abbruch der Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen [29, 30]. Zudem tritt auch nach erfolgter Transplantation bei 29 % der Patienten ein Rezidiv auf [31].

Für diese mehrfach vorbehandelten Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach zweiter Linie, also für Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet, besteht insgesamt eine sehr schlechte Prognose. Ihre Überlebenszeit betrug vor Zulassung der CAR-T-Zelltherapien mehrheitlich etwa 6 Monate [25, 31]; ein Behandlungsstandard existierte nicht. Behandlungsversuche mit weiteren Chemotherapie-Regimen bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zweiter oder späterer Linie führen in der Regel nicht zu einem angemessenen Ansprechen und werden von den zumeist älteren Patienten nur schlecht vertragen [32].

Als zugelassene Substanz stand für Patienten mit mehrfach rezidiviertem aggressivem DLBCL vor Einführung der CAR-T-Zelltherapien nur Pixantron sowie eine Reihe von Chemotherapien zur Verfügung, für die die Evidenz begrenzt ist [33].

Seit 2020 ist Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung vorbehandelter Erwachsener mit r/r DLBCL, die für eine SZT nicht infrage

kommen, von der EMA zugelassen. Die Nutzen-bewertung nach § 35a SGB V hat für dieses Orphan Drug einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ergeben, mit der Begründung, dass die Datenbasis keine Quantifizierung ermögliche [34].

Weiterhin ist seit 2021 Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL, für die eine SZT nicht infrage kommt, von der EMA zugelassen [35]. Die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hat wie für Polatuzumab-Vedotin einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ergeben, da die Datengrundlage keine Quantifizierung zulässt [36].

Am 20.12.2022 wurde außerdem Loncastuximab tesirin und am 07.07.2023 Glofitamab zur Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien von der EMA zugelassen [37, 38]. Die Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V haben am 15.05.2023 bzw. am 01.08.2023 begonnen, so dass noch keine Aussage über einen möglichen Zusatznutzen möglich ist [39, 40].

Ein kurativer, aber nur sehr eingeschränkt anwendbarer Ansatz ist eine alloSZT. Allerdings erhalten aufgrund ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten nur < 5 % der Patienten mit Rezidiv nach vorheriger autoSZT tatsächlich eine alloSZT [41]. Das Gesamtüberleben für diese Patienten liegt drei bis vier Jahre nach alloSZT bei rund 40 bis 50 % [41, 42]. Von den 3 % der Patienten, die eine alloSZT erhalten, besteht somit für etwa die Hälfte die Chance auf ein langfristiges Überleben [41]. Das Verfahren ist jedoch mit hohen therapieassoziierten Mortalitätsraten verbunden: Die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalitätsrate beträgt 20 bis 29 % [41, 42], die akute und chronische Graft-versus-Host-Disease (*GvHD*, *Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion*) tritt bei 51 % bzw. 42 % der Patienten auf. Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten nicht für eine alloSZT geeignet, erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender [43].

Die seit 2018 verfügbaren CAR-T-Zelltherapien bieten eine weitere potenziell kurative Therapiemöglichkeit. Hier stehen die Wirkstoffe Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel zur Verfügung, die ab dem zweiten Rezidiv als Standard bei jungen Patienten angesehen werden können bzw. bei älteren Patienten als Möglichkeit geprüft werden sollten [11].

Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte somit vor Einführung der CAR-T-Zelltherapien keine Aussicht auf Heilung. Die alloSZT als vorher einzig kurative Therapieoption kann aufgrund der Aggressivität der Therapie nur in seltenen Fällen durchgeführt werden und ist zudem mit einem hohen Mortalitätsrisiko und einer häufig lebenslänglichen Einschränkung durch die akute bzw. chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion verbunden. Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel kam meist nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung ohne heilende Intention in Frage (schicksalhafter Verlauf). Die Lebenserwartung lag bei wenigen Monaten, die Patienten waren in einer ausweglosen Situation.

Die Therapiesituation hat sich zwar in den letzten Jahren auch durch die Zulassungen von Polatuzumab-Vedotin, Tafasitamab, Loncastuximab tesirin und Glofitamab verbessert, grundlegend verändert hat sie sich aber durch Einführung der CAR-T-Zelltherapien: Seit 2018 wurden mit Tisagenlecleucel am 15.09.2018, Axicabtagen-Ciloleucel am 01.11.2018 und Lisocabtagen maraleucel am 01.09.2022 drei CAR-T-Zelltherapien eingeführt. Mit diesen liegt nun für Patienten mit DLBCL, für die es bisher keine Hoffnung auf Heilung gab, ein kurativer Therapieansatz vor. Für alle Wirkstoffe wurden Nutzenbewertungen durchgeführt, wobei für zwei jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen zuerkannt wurde [44–46]. Für die dritte CAR-T-Zelltherapie konnte ein Zusatznutzen nicht belegt werden, jedoch war hier bereits eine weitere CAR-T-Zelltherapie Bestandteil der individuellen Therapieauswahl für die zweckmäßige Vergleichstherapie [47].

Die **JULIET**-Studie zeigt für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens bzw. ein anhaltendes, stabiles Plateau. Bei Betrachtung der langfristigen Überlebensraten, mit einer medianen Dauer zwischen Studieneinschluss und letzter Patientenvisite von ca. 74 Monaten, wird das kurative Potential von Tisagenlecleucel deutlich: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 22. Dezember 2022 lag die 1-Jahres-Überlebensrate im Full Analysis Set (FAS) bei 48,2 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 40,4 und nach 48 Monaten 34,7 %. Diese Überlebensrate bleibt über weitere Jahre erhalten mit der Ausbildung eines stabilen Plateaus im Bereich von 30 % ab dem dritten Jahr. Bei Patienten mit Komplettremission betrug die 1--Jahres-Überlebensrate 90,8 % bzw. 76,9 % nach 24 Monaten und bleibt auch bei Monat 48 wie auch weitere Monate mit 69,9 % unverändert. Sowohl für die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten als auch für Patienten mit Komplettremission zeichnete sich im FAS ab dem dritten Jahr der Beginn einer dauerhaften Plateaubildung in der Überlebenskurve mit stabilen Überlebensraten ab (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3). Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Dies gilt für das Erreichen einer Komplettremission (38,3 % nach drei Monaten und 53,0 % über die gesamte Beobachtungsdauer) ebenso wie für die Dauer des Ansprechens: Nach bereits 21 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein über den weiteren Betrachtungszeitraum stabiles Plateau. Auch nach fünf Jahren Beobachtungsdauer kann die mediane Remissionsdauer noch nicht bestimmt werden, denn nach 60 Monaten lag der Anteil von Patienten mit dauerhaftem Ansprechen weiterhin bei 60,5 %. (s. Modul 4B, Abschnitt 4.3) 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. Für CAR-T-Zell-spezifische Ereignisse wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie sowie schwerwiegende neurologische Ereignisse existieren klare Behandlungsvorgaben bzw. symptomorientierte Therapieoptionen.

Für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel 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 des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL)

Die Zahl der Krebserkrankungen in Deutschland wird durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) auf Basis der Landeskrebsregister ermittelt. Aus der Datenbank des ZfKD sind nur Angaben zur Prävalenz für die Gesamtheit der Non-Hodgkin-Lymphome (ICD-Codes C82 bis C88) verfügbar. Die Fünfjahresprävalenz hierfür liegt im Bezugsjahr 2019 über alle Altersgruppen (0 bis > 75 Jahre) bei 34.973 Fällen für Männer und bei 29.110 Fällen für Frauen [48]. Eine Spezifizierung der Prävalenzangaben auf nur erwachsene Erkrankte oder auf die ICD-Codes C83 (diffuses Non-Hodgkin-Lymphom) oder C83.3 (DLBCL) ist anhand der öffentlich verfügbaren ZfKD-Daten nicht möglich.

Der Datenbank RARECARENet zufolge lag die **Prävalenz des DLBCL** (*complete prevalence*) im Jahr 2008 in Zentraleuropa (Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Schweiz, Niederlande) bei 29,35 Fällen je 100.000 Einwohner (Datenbasis 2000 – 2007) (Abruf am 07.06.2023) [49]. Die RARECARENet-Datenbank zur Epidemiologie seltener Krebsarten in Europa stützt sich auf den Datensatz von EURO CARE-5, der breiteren Kooperationsstudie zum Überleben von Krebspatienten in Europa. Insgesamt 94 europäische bevölkerungsbezogene Krebsregister (CRs), die an EURO CARE-5 teilnehmen, haben sich ebenfalls dem RARECARENet-Projekt angeschlossen. Sie stellen Informationen über Krebspatienten zur Verfügung, die bis 2007 diagnostiziert und bis Ende 2008 oder später zur Feststellung des Vitalstatus nachbeobachtet wurden. Übertragen auf Deutschland würde eine Prävalenzrate von 29,35 Fällen je 100.000 Einwohner bei einer Einwohnerzahl von etwa 83,2 Millionen (41.066.785 Männer und 42.170.339 Frauen) auf Grundlage der Fortschreibung des Zensus 2011 [50] einer absoluten Anzahl von 24.419 DLBCL-Erkrankungen ($29,35 \times 83,2 \text{ Millionen} / 100.000$) in fünf Jahren entsprechen. Nach den vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten tiefgegliederten Diagnosen der Krankenhauspatienten (administrative oder stationäre Prävalenz) lagen im Jahr 2021 bei 17.284 Männern Diagnosen mit ICD-10-Code C83.3 und bei 13.546 Frauen (Alter 18 bis > 95 Jahre) vor [51].

Tabelle 3-3: Verfügbare Prävalenzdaten zu DLBCL

Verfügbare Prävalenzdaten zu DLBCL						
Datenquelle	Dimension	Bezugsjahr	Alter (J)	ICD-10	Männer	Frauen
ZfKD ^b	5-Jahres- prävalenz	2019	0 bis > 75	C82 - C88 ^a	34.973	29.110
RARECARE ^c		2008	alle Alters- gruppen	C83.3	29,35/100.000 ^d	
		2019 ^e			24.419 Fälle ^e	
Destatis ^f	stationäre Prävalenz	2021	18 bis > 95			17.284

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: C82-C88: Non-Hodgkin-Lymphome; C83: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom; C83.3: DLBCL
b: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI), Datenabruf: 07.06.2023
c: RARECARE <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/analysis.php>, keine geschlechtsspezifischen Angaben; Datenabruf am 07.06.2023 [49].
d: Komplette Prävalenz x 100.000 in Zentraleuropa 2008 (Datenbasis 26 Krebsregister): Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Schweiz, Niederlande.
e: Fallzahl ermittelt aus Prävalenzrate für Zentraleuropa 29,35/100.000 und der Bevölkerungszahl für Deutschland von 83,2 Millionen nach Fortschreibung Mikrozensus [50]
f: Tiefgegliederte Diagnosedaten zu C83.3 der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patientinnen und Patienten inkl. Sterbe- und Stundenfälle 2018. Es handelt sich hierbei um die sogenannte administrative Prävalenz, d.h. stationäre Fallzahlen. Ein Patient kann mehrere Fälle pro Jahr auslösen.

Zur **Inzidenz des DLBCL** (C83.3) sind aus der öffentlichen Datenbank des ZfKD keine spezifischen Daten verfügbar. Angaben zur Inzidenz finden sich nur auf Ebene des übergeordneten ICD-Codes C83 zum diffusen Non-Hodgkin-Lymphom [52]. Dem vom Robert Koch-Institut (RKI) publizierten Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 ist jedoch zu entnehmen, dass in den Jahren 2011 bis 2013 bei Frauen im Mittel 2.430 neue DLBCL-Fälle diagnostiziert wurden, bei Männern 2.630 [53]. Dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von 6,08 Fällen (5.060 / 83,2 Millionen × 100.000) je 100.000 Einwohner bei einer Bevölkerungszahl auf Grundlage der Fortschreibung des Zensus 2011 von etwa 83,2 Millionen Einwohnern [54].

Die Datenbank des RARECARENet-Projekts beziffert die geschätzte Zahl neuer DLBCL-Fälle für 2013 europaweit (EU28) auf 24.377. Die rohe Inzidenzrate wird mit 4,32 Fällen pro 100.000 Einwohnern angegeben (EU28, Diagnosezeitraum 2000 bis 2007). In diese Berechnung fließen Daten aus 83 Krebsregistern ein (Abruf am 08.06.2023) [55]. Für Deutschland gibt RARECARE eine rohe Inzidenzrate von 4,59 Fällen pro 100.000 Einwohnern an. Die Inzidenz-Angaben basieren auf den Daten aus 8 regionalen deutschen Krebsregistern aus den Zeiträumen 1998 bis 2007: Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, München, Nordrhein-Westfalen, Saarland (seit 1978) und Sachsen. Für die Inzidenz des DLBCL wird für die weitere Berechnung der Größe der Zielpopulation näherungsweise eine Spanne von 4,59 bis 6,08 Fällen je 100.000 Einwohner bzw. 3.819 (4,59 × 83,2 Millionen / 100.000) bis 5.060 Fällen pro Jahr angenommen. Insgesamt ist die Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Jährliche Inzidenz des DLBCL

Verfügbare Inzidenzdaten zu DLBCL						
Datenquelle	Dimension	Bezugsjahr	Alter (J)	ICD-10	Männer	Frauen
ZfKD ^b	Rate pro 100.000	2019	15 bis > 85	C83 ^a	15,3	10,7
	Fallzahl				5.372	3.913
RKI-Bericht 2016 ^c	Rate pro 100.000	2021		C83.3	6,08 ^d	
	Fallzahl	2011 - 2013			2.630 ^e	2.430 ^e
RARECARE ^f	Rate pro 100.000	1998 bis 2007	alle Altersgruppen		4,59 ^g	
	Fallzahl			3.819 ^h		

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: C82-C88: Non-Hodgkin-Lymphome; C83: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom; C83.3: DLBCL
b: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI), Datenabruf: 07.06.2023
c: RKI-Bericht 2016 [53]
d: Rate ermittelt aus mittlerer jährlicher Zahl neuer DLBCL-Fälle i.H.v. 5.060 und der Bevölkerungszahl für Deutschland von 83,2 Millionen nach Fortschreibung Mikrozensus (Stand: 07.06.2023)
e: Mittlere jährliche Zahl neuer DLBCL-Fälle 2011 bis 2013 bei Erwachsenen (ab 15 Jahren).
f: RARECARENet <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/analysis.php>, rohe Rate, keine geschlechtsspezifischen Angaben; Datenabruf am 08.06.2023 [55].
g: Datenbasis: 8 regionale deutsche Krebsregister, Zeiträumen 1998 bis 2007: Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, München, Nordrhein-Westfalen, Saarland (seit 1978) und Sachsen.
h: Fallzahl ermittelt aus roher Inzidenzrate i.H.v. 4,59 Fällen pro 100.000 Einwohner und der Bevölkerungszahl für Deutschland von 83,2 Millionen nach Fortschreibung Mikrozensus (Stand: 07.06.2023)

Erwachsene Patienten mit DLBCL

Auf Basis der tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten des Statistischen Bundesamts lässt sich der Anteil der erwachsenen Patienten (ab 18 bis > 95 Jahre) zur Diagnose C83.3 auf 99,6 % beziffern [51]. Daraus ergibt sich eine Spanne von 3.796 bis 5.030 Neuerkrankungen bei Erwachsenen pro Jahr (99,4 % × 3.819 Patienten bzw. 99,4 % × 5.060 Patienten).

Rezidierte oder refraktäre DLBCL Patienten

Die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft ESMO gibt den Anteil der Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung mit etwa 30 % an. Dies entspricht, angewandt auf die ermittelte Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland, bei Erwachsenen 1.139 bis 1.509 Patienten (30 % × 3.796 Patienten bzw. 30 % × 5.030 Patienten).

Tisagenlecleucel kann laut Zulassung bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien angewendet werden. Spätere Linien schließen prinzipiell alle Patienten mit r/r DLBCL nach Zweitlinientherapie ein. In der

Zweitlinientherapie wird, eine entsprechende Eignung der Patienten vorausgesetzt, eine autoSZT empfohlen. Damit können innerhalb des Anwendungsgebiets r/r DLBCL nach einer Zweitlinientherapie oder später folgende Patientengruppen unterschieden werden:

- Für autoSZT ungeeignete r/r-DLBCL-Patienten mit nach Zweitlinientherapie rezidivierter / auf Zweitlinientherapie refraktärer Erkrankung.
- Für autoSZT geeignete r/r-DLBCL-Patienten
 - mit erfolgter autoSZT und anschließendem Rezidiv,
 - ohne erfolgte autoSZT.

Die folgende Betrachtung beschränkt sich auf die autoSZT, da diese bisher als Standardtherapie bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL galt und wesentlich häufiger bei Patienten mit DLBCL durchgeführt wird als die alloSZT [56].

Für autoSZT ungeeignete r/r-DLBCL-Patienten mit nach Zweitlinientherapie rezidivierter / auf Zweitlinientherapie refraktärer Erkrankung

Faktoren, die die Durchführung einer autoSZT bei Patienten mit r/r DLBCL beeinflussen, sind neben dem Alter z. B. bestehende Komorbiditäten. Gemäß der Leitlinie der DGHO kann für ältere Patienten eine Stammzelltherapie daher nicht in Frage kommen [9]. Ältere Menschen werden in dieser Leitlinie in Bezug auf ihr Alter nur insofern näher definiert, als ihnen junge Menschen mit einem Alter unter 60 Jahren gegenübergestellt werden.

Tatsächlich gibt es für keine strikte Altersgrenze für die Durchführung einer autoSZT und das Alter ist nicht der einzige Faktor, um zu beurteilen, ob Patienten für eine SZT geeignet sind. Entsprechend Duarte und Sánchez-Ortega [56] ist nicht das chronologische Alter relevant, sondern eine multidimensionale Bewertung, in der die Faktoren Fitness, Komorbiditäten, physiologische Reserven und die sogenannte Frailty oder Gebrechlichkeit der Patienten (Syndrom, das den Verlust von Energie, physischen und kognitiven Fähigkeiten sowie den Gesundheitszustand insbesondere bei älteren Menschen beschreibt). Die Ableitung der Anzahl von Patienten, die für eine autoSZT ungeeignet sind, auf Basis all dieser Faktoren – für die es wiederum mehrheitlich keine harten Grenzen gibt – ist praktisch nicht valide durchzuführen. Stattdessen sollen Daten berücksichtigt werden, die beschreiben, wie die Altersverteilung von Patienten mit einer autoSZT in der Vergangenheit war, nach Möglichkeit solchen mit einer DLBCL als Grunderkrankung.

In einer Kohorte von 169 US-amerikanischen Patienten mit DLBCL, bei denen zwischen 2003 und 2018 eine autoSZT durchgeführt wurde, lag das mediane Alter bei 54 Jahren (18 bis 77 Jahre), 40 % der Patienten waren über 65 Jahre alt [57]. Die Altersverteilung dürfte aktuell hin zu einem höheren Lebensalter verschoben sein, da der Anteil älterer Patienten mit autoSZT über die Zeit gestiegen ist [56]. Dies zeigt sich bspw. für eine Studie mit 266 Patienten mit DLBCL, die zwischen 2013 und 2019 eine autoSZT erhielten: hier lag das mediane Alter bei 58 Jahren (18 bis 80 Jahre) und der Anteil der über 60-Jährigen betrug 44 % [58]. In die

TRANSFORM-Studie wurden Patienten mit DLBCL eingeschlossen, bei denen zwar keine autoSZT durchgeführt wurde, die aber für eine autoSZT geeignet gewesen wären. In den beiden Studienarmen mit 92 bzw. 66 Patienten lag das mediane Alter bei 60 bzw. 58 Jahren (20 bis 74 bzw. 26 bis 75 Jahre) und der Anteil der über 65-Jährigen lag bei 56 bzw. 67 % [30]. Bildet man die Mittelwerte über die medianen Altersangaben sowie die für das maximale Alter ergeben sich Werte von 57,5 bzw. 76,5 Jahren. Diese werden für die weitere Berechnung als Altersspanne herangezogen.

Laut tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten des Statistischen Bundesamtes 2022 sind 78,6 % der erwachsenen Personen zu C83.3 über 60 Jahre alt, und 24,3 % sind über 80 Jahre alt [51]. Pro Jahr sind folglich 277 bis 1.186 Patienten mit r/r DLBCL nicht für eine autoSZT geeignet (gerundet $24,3 \% \times 1.139$ Patienten bzw. $78,6 \% \times 1.509$ Patienten).

Diese Patienten erhalten als Zweitlinienbehandlung eine Chemotherapie.

- In der L-MIND-Studie sprachen 60 % der für eine autoSZT nicht geeigneten Patienten auf die Chemotherapie in der zweiten Linie an, 40 % erreichten im Umkehrschluss somit nicht die erforderliche Remission. Demnach sind 40 % der Patienten dieser Gruppe refraktär auf die Chemotherapie in der Zweitlinie. Dies ergibt in der Ermittlung der Größe der Zielpopulation eine Anzahl von 111 bis 474 Patienten, die refraktär auf die Zweitlinien-Chemotherapie sind ($40 \% \times 277$ Patienten bzw. $40 \% \times 1.186$ Patienten).
- Basierend auf der Ansprechrate von 60 % aus der L-MIND-Studie zeigten 166 bis 712 Patienten ($60 \% \times 277$ Patienten bzw. $60 \% \times 1.186$ Patienten) der für eine autoSZT nicht geeigneten Patienten eine Remission nach Zweitlinien-Chemotherapie. Ebenfalls aus der L-MIND-Studie lässt sich der Anteil der Patienten ermitteln, die anschließend ein Rezidiv entwickelten. Von den 48 Patienten mit einer Remission hatten 13 eine Krankheitsprogression während der Studie (definiert als Rezidiv oder Tod). Da aus der Veröffentlichung nicht zu ermitteln war, wie viele dieser progredienten Patienten verstorben waren, wird näherungsweise von einem Rezidiv-Anteil von 27 % (13 von 48 Patienten) ausgegangen. Daraus ergibt sich in der Ermittlung der Größe der Zielpopulation eine Anzahl von 45 bis 192 Patienten ohne Eignung für eine autoSZT mit Rezidiv nach Ansprechen auf die Zweitlinienchemotherapie ($27 \% \times 166$ Patienten bzw. $27 \% \times 712$ Patienten).

Für autoSZT geeignete r/r-DLBCL-Patienten mit erfolgter autoSZT und anschließendem Rezidiv / ohne erfolgte autoSZT.

Wie zuvor beschrieben, wird angenommen, dass ein Teil der Patienten (24,3 bis 78,6 %; 277 bis 1.186 Patienten) mit r/r DLBCL aufgrund ihres Alters nicht für eine autoSZT geeignet sind. Im Umkehrschluss gilt für den Anteil der für eine autoSZT geeigneten Patienten unter 60 bis 80 Jahren eine Spanne von 22,4 bis 75,7 % bzw. ergibt sich die Anzahl dieser Patienten als Differenz aus der Anzahl der Patienten mit r/r DLBCL insgesamt und der Anzahl der Patienten,

die nicht für eine autoSZT geeignet sind. Somit kommen 323 bis 862 Patienten (1.509 abzgl. 1.186 Patienten bzw. 1.139 abzgl. 277 Patienten) für die autoSZT infrage.

Der Anteil der Patienten, die für eine autoSZT geeignet waren und bei denen dann tatsächlich eine solche erfolgte, lässt sich aus den Studien ZUMA-7 und TRANSFORM ableiten [29, 30]. So wurde in der Studie ZUMA-7 bei 35 % der Patienten (62 der 179 Patienten des Kontrollarms) letztlich die autoSZT durchgeführt. In der TRANSFORM-Studie wird der Anteil der erfolgten autoSZT mit 47 % angegeben. Im Mittel ergibt sich daraus ein Anteil von 41 %, der für die weitere Berechnung näherungsweise verwendet wird. Folglich liegt die Anzahl der Patienten mit erfolgter autoSZT bei 132 bis 353 ($41\% \times 323$ Patienten bzw. $41\% \times 862$ Patienten). Die Anzahl der Patienten, bei denen die autoSZT trotz Eignung nicht erfolgte, ergibt sich als Differenz der Anzahl der für eine autoSZT geeigneten Patienten und der Anzahl der Patienten mit erfolgter autoSZT. Demnach erfolgte bei 191 bis 509 Patienten keine autoSZT (323 abzgl. 132 Patienten bzw. 862 abzgl. 353 Patienten).

Die Häufigkeit von Rezidiven nach einer autoSZT lässt sich aus der CORAL-Studie ermitteln. Insgesamt erfolgte hier bei 489 Patienten eine autoSZT, 142 (29 %) dieser Patienten entwickelten ein Rezidiv [31]. Überträgt man diese Rate von 29 %, erleiden 38 bis 102 der Patienten mit erfolgter autoSZT im späteren Verlauf ein Rezidiv ($29\% \times 132$ Patienten bzw. $29\% \times 353$ 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 tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts zeigen einen Trend zu einer Zunahme der Gesamtzahl der vorliegenden DLBCL-Diagnosen in den vergangenen Jahren (Tabelle 3-5) [51, 59–65]. Hierbei handelt es sich um die sogenannte administrative, stationäre Prävalenz, die jeden stationären Fall erfasst. Das heißt ein mit mehreren Therapielinien behandelter Patient kann in einem Jahr mehrere stationäre Fälle auslösen. Damit liegen die Fallzahlen höher als die eigentliche Zahl der DLBCL-Patienten. Aufgrund der zunehmenden Therapieoptionen beim DLBCL kann damit davon ausgegangen werden, dass die stationäre Prävalenz stärker steigt als die Inzidenz (Tabelle 3-5). Zwar ging in den Jahren 2020 und 2021 die Prävalenz zurück, doch ist dies vermutlich als Auswirkung der COVID-19-Pandemie anzusehen und somit als vorübergehender Effekt.

Wie sich die Inzidenz des DLBCL in den nächsten Jahren konkret entwickeln wird, lässt sich aufgrund mangelnder Daten nicht valide prognostizieren. Betrachtet man jedoch als grobe Näherung den Inzidenzverlauf für den übergeordneten ICD-10 Code C83 (Nicht-follikuläres Lymphom/diffuses Non-Hodgkin-Lymphom) zeigen sich deutliche Schwankungen. Die inzidenten Fallzahlen für 2014 bis 2019 unterliegen einer jährlichen Veränderung von - 5 % bis + 5 %. Aktuellere Inzidenz-Daten zu C83 werden vom ZfKD aktuell nicht zur Verfügung gestellt.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Fallzahlen zu Prävalenz und Inzidenz bei Nicht folliculärem Lymphom/Diffusem Non-Hodgkin-Lymphom (C83) und DLBCL (C83.3) seit 2013 (Männer und Frauen insgesamt)

Alter (J)	Prävalenz ^b C83.3 ^a		Inzidenz ^c C83	
	18 bis > 95		15 bis > 85	
Jahr	Fallzahl	Veränderung zum Vorjahr	Fallzahl	Veränderung zum Vorjahr
2013	24.942	-	8.447	-
2014	26.156	+ 4,9 %	8.758	+ 4 %
2015	26.623	+ 1,8 %	9.216	+ 5 %
2016	29.098	+ 9,3 %	9.354	+ 1 %
2017	30.936	+ 6,3 %	9.690	+ 4 %
2018	31.540	+ 1,9 %	9.221	- 5 %
2019	32.283	+ 2,4 %	9.285	+ 1 %
2020	31.600	- 2,2 %	k.A.	Keine Angaben
2021	30.830	- 2,4 %	k.A.	Keine Angaben

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: C83: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom; C83.3: DLBCL
b: Tiefgegliederten Diagnosedaten der aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patientinnen und Patienten inkl. Sterbe- und Stundenfälle 2018. Es handelt sich hierbei um die sogenannte administrative Prävalenz, d.h. stationäre Fallzahlen, wobei ein Patient mehrere Fälle pro Jahr auslösen kann.
c: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert-Koch-Institut (RKI), Datenabruf: 07.06.2023

Ausgehend von der Entwicklung der Inzidenz des DLBCL im Zeitraum zwischen 2014 und 2019 wurde eine mittlere jährliche Änderungsrate von + 1,64 % abgeleitet. Wendet man dies auf diese Wachstumsrate auf die aktuell ermittelte Spanne von 3.819 bis 5.060 neuen Fällen pro Jahr an, so ergeben sich die in Tabelle 3-6 dargestellten Werte für den Zeitraum 2024 bis 2028. Im Jahr 2028 wären demnach 8,5 % mehr Neuerkrankungen zu erwarten als für 2023. Dies entspricht annähernd der Rate, die sich aus einer Publikation zur Schätzung der DLBCL-Inzidenzentwicklung u. a. in Westeuropa ergibt [66]: Demnach soll sich die Zahl der inzidenten Fälle zwischen 2020 und 2025 von 26.078 auf 27.981 erhöhen, was ein Wachstum von 7,3 % bedeutet.

Tabelle 3-6 Voraussichtliche Entwicklung der Inzidenz des DLBCL

Jahr	Jährliche Inzidenz (Fälle)
2024	3.882 bis 5.143
2025	3.945 bis 5.228
2026	4.010 bis 5.313
2027	4.076 bis 5.401
2028	4.143 bis 5.489

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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	831 [Min: 767; Max: 895]	737 [Min: 680; Max: 793]

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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 kann laut Zulassung bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien angewendet werden. Prinzipiell sind also alle Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung auf die Zweitlinientherapie geeignet. Relevant für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind die Angaben zur Inzidenz, da die Behandlung lediglich einmal erfolgt. Die Herleitung der Größe der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in Abbildung 3-1 und Tabelle 3-8 dargestellt. Dazu ist jedoch anzumerken, dass Patienten, die bereits in der Zweitlinie eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, nicht mehr für eine Therapie mit Tisagenlecleucel infrage kommen. Die ermittelte Patientenzahl stellt somit eine Überschätzung der tatsächlichen Zielpopulation dar.

Des Weiteren wurden an einigen Stellen der Herleitung mangels spezifischer Daten näherungsweise Annahmen getroffen, die zu Unsicherheiten in der Abschätzung führen.

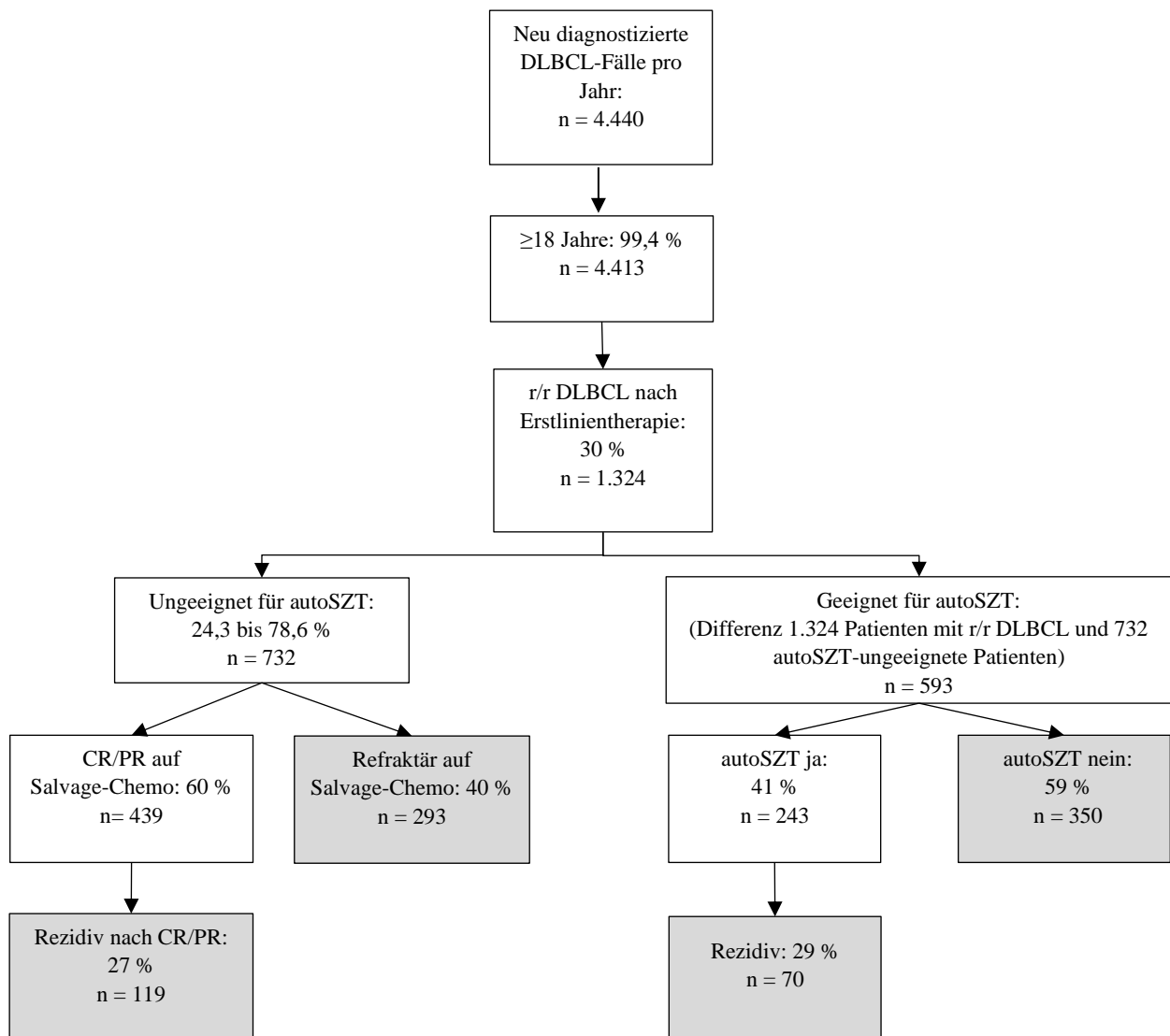


Abbildung 3-1: Flussdiagramm zur Herleitung der Patientenzahlen

Quelle: Novartis 2023 [67]

Tabelle 3-8: Herleitung der Größe der Zielpopulation in Deutschland

Eigenschaften	Annahme	Mittelwert	Minimum	Maximum	Quelle
Neu diagnostizierte DLBCL--Fälle pro Jahr		4.440	3.819	5.060	[48, 68]
Davon ≥ 18 Jahre	99,4 %	4.413	3.796	5.030	[51]
Davon r/r DLBCL nach Erstlinientherapie	30 %	1.324	1.139	1.509	[12]
Davon:					
Ungeeignet für eine autoSZT (> 60 bis 80 Jahre)	24,3 bis 78,6 %	732	277	1.186	[30, 51, 57, 58]
Geeignet für eine autoSZT	Differenz ^a	593	862	323	[30, 51, 57, 58]
Für autoSZT ungeeignete r/r-DLBCL-Patienten mit nach Zweitlinien-Chemotherapie rezidivierter / auf Zweitlinien-Chemotherapie refraktärer Erkrankung					
Refraktär auf Zweitlinien-Chemotherapie	40 % ^b	293	111	474	[69]
Mit Ansprechen auf Zweitlinien-Chemotherapie	60 % ^b	439	166	712	[69]
Rezidiv nach Therapieansprechen	27 % ^c	119	45	192	[69]
Für autoSZT geeignete r/r -DLBCL-Patienten mit erfolgter autoSZT und anschließendem Rezidiv / ohne erfolgte autoSZT					
Patienten mit erfolgter autoSZT	41 % ^d	243	353	132	[29, 30]
Rezidiv nach autoSZT	29 % ^e	70	102	38	[31]
Patienten ohne erfolgte autoSZT	59 % ^{d,f}	350	509	191	[29, 30]
Zielpopulation für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel (Patienten pro Jahr)					
Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	-	831	767 (111 + 45 + 102 + 509)	895 (474 + 192 + 38+ 191)	-
Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie – Anzahl GKV-Versicherte	88,6 %	737	680	793	[70]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Differenz aus der Anzahl der Patienten mit r/r DLBCL und der ermittelten Anzahl der für eine autoSZT ungeeigneten Patienten.					
b: [%] bezogen auf die Anzahl der für eine autoSZT ungeeigneten Patienten.					
c: [%] bezogen auf die Anzahl der Patienten mit Ansprechen auf Zweitlinien-Chemotherapie.					
d: [%] bezogen auf die Anzahl der für eine autoSZT geeigneten Patienten.					
e: [%] bezogen auf die Anzahl der Patienten mit erfolgter autoSZT.					
f: Differenz aus der Anzahl der für eine autoSZT geeigneten Patienten und der Anzahl der Patienten, bei denen eine autoSZT erfolgt ist.					

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung beträgt aktuell 88,6 %; dies entspricht 73,7 Millionen GKV-Versicherten [70] bei 83,2 Millionen Einwohnern im Bezugsjahr 2019 in Deutschland [50]. Aus dieser Berechnungsgrundlage ergibt sich somit für Deutschland pro Jahr eine mittlere Anzahl von 737 Patienten innerhalb des GKV-Systems, die ein r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie aufweisen (Spanne: 680 bis 793).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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	Erwachsene mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	Erheblich	737 [Min: 680; Max: 793]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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 3.2.1 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Die herangezogenen Quellen wurden aktualisiert; die aktuellen Daten basieren auf den Berechnungen des vorangegangenen Dossiers von 2020 ((Vorgangsnummer 2020 03 15 D 530) 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 07.06.2023 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt) bzw. 05.07.2023 (Bundesministerium für Gesundheit).

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. 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.
2. Hedström G, Hagberg O, Jerkeman M, Enblad G. The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma - a population-based study. *Acta Oncol* 2015; 54(6):916–23. doi: 10.3109/0284186X.2014.978367.
3. Issa DE, van de Schans SAM, Chamuleau MED, Karim-Kos HE, Wondergem M, Huijgens PC et al. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. *Haematologica* 2015; 100(4):525–33. doi: 10.3324/haematol.2014.107300.
4. Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23(26):6351–7. doi: 10.1200/JCO.2005.05.012.
5. Camicia R, Winkler HC, Hassa PO. Novel drug targets for personalized precision medicine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a comprehensive review. *Mol Cancer* 2015; 14:207. doi: 10.1186/s12943-015-0474-2.
6. Gouveia GR, Siqueira SAC, Pereira J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34(6):447–51. doi: 10.5581/1516-8484.20120111.
7. Rusconi C, Guerrera ML, Tedeschi A, Zancanella M, Gotti M, Nichelatti M et al. Outcome of Transformed Marginal Zone Lymphomas Treated in the Rituximab Era. *Blood* 2015; 126(23):5098. doi: 10.1182/blood.V126.23.5098.5098.
8. Casulo C, Burack WR, Friedberg JW. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125(1):40–7. doi: 10.1182/blood-2014-04-516815.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>, aufgerufen am 06.07.2023.
10. American Cancer Society (ACS). Signs and Symptoms of Non-Hodgkin Lymphoma; 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8719.00.pdf>, aufgerufen am 05.07.2023.

11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas. Version 5.2023 — July 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>, aufgerufen am 06.07.2023.
12. Tilly H, Da Gomes Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
13. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chin Clin Oncol* 2015; 4(1):5. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2014.11.03.
14. Paepe P de, Wolf-Peeters C de. Diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas comprising several distinct clinicopathological entities. *Leukemia* 2007; 21(1):37–43. doi: 10.1038/sj.leu.2404449.
15. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403(6769):503–11. doi: 10.1038/35000501.
16. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117(19):5019–32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
17. Shipp MA, Harrington DA, Anderson JR, Bonadonna G, Brittinger G et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329(14):987–94.
18. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(14):2373–80. doi: 10.1200/JCO.2009.26.2493.
19. 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.
20. Clinische Studien Gesellschaft mbH Berlin. Retrospective Chart Review for German adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after two or more lines of systemic therapy with subsequent historical comparison against tisagenlecleucel based on the JULIET trial (CCTL019C2201): NCC Study Code: CCTL019CDE01, Amendment 1, Version 2.0, 9. März 2022; 2022.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). B-Cell Lymphomas: Version 4.2020 — August 13, 2020; 2020. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org>, aufgerufen am 10.09.2020.

22. Raut LS, Chakrabarti PP. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer* 2014; 3(1):66–70. doi: 10.4103/2278-330X.126531.
23. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32(31):3506–12. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7561.
24. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5027–33. doi: 10.1200/JCO.2005.09.137.
25. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:498–505. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.498.
26. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, van den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16):1800–8. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
27. Gilead Sciences GmbH. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). Modul 4 A. Rezidiertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Stand: 13.05.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5748/2022_05_13_Modul4A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf, aufgerufen am 20.08.2023.
28. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®). Modul 4 A. Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien. einer systemischen Therapie. Stand: 22.08.2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6194/2022_08_22_Modul4A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf, aufgerufen am 20.08.2023.
29. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2022; 386(7):640–54. doi: 10.1056/NEJMoa2116133.
30. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023; 141(14):1675–84. doi: 10.1182/blood.2022018730.
31. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(2):216–21. doi: 10.1038/bmt.2016.213.
32. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 2007; 25(14):1916–23. doi: 10.1200/JCO.2006.10.5957.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pixantron vom 16. Mai 2013; 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1712/2013-05-16_AM-RL-XII_Pixantron_BAnz.pdf, aufgerufen am 06.07.2023.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) vom 20. August 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_BAnz.pdf, aufgerufen am 06.07.2023.
35. European Medicines Agency (EMA). Minjuvi (tafasitamab). European Public Assessment Report - Medicine Overview; 2021. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/minjuvi>, aufgerufen am 21.08.2023.
36. 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): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid) vom 3. März 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8325/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_TrG.pdf, aufgerufen am 21.08.2023.
37. European Medicines Agency (EMA). Columvi (glofitamab). European Public Assessment Report - Medicine Overview; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/columvi>, aufgerufen am 21.08.2023.
38. European Medicines Agency (EMA). Zynlonta (loncastuximab tesirine). European Public Assessment Report - Medicine Overview; 2022. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynlonta>, aufgerufen am 24.08.2023.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Glofitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien); 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/978/>, aufgerufen am 24.08.2023.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Loncastuximab tesirin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignes B-Zell-Lymphom (HGBL), ≥ 2 Vortherapien); 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/955/>, aufgerufen am 24.08.2023.
41. van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant J-P et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-

- cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1342–8. doi: 10.1200/JCO.2010.30.2596.
42. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poiré X, Nicolas-Virelizier E et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(3):365–71. doi: 10.1038/bmt.2015.286.
 43. Klyuchnikov E, Bacher U, Kroll T, Shea TC, Lazarus HM, Bredeson C et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? *Bone Marrow Transplant* 2014; 49(1):1–7. doi: 10.1038/bmt.2013.72.
 44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) vom 7. März 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3701/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_BAnz.pdf, aufgerufen am 06.07.2023.
 45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) vom 17. September 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdf, aufgerufen am 06.07.2023.
 46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Axicabtagen Ciloleucel vom 2. Mai 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf, aufgerufen am 06.07.2023.
 47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien) vom 6. April 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_BAnz.pdf, aufgerufen am 06.07.2023.
 48. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Non-Hodgkin-Lymphome (C82-C88). Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. Bezugsjahr: 2019; 2022. Verfügbar unter:

- http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 07.06.2023.
49. RARECARENet. Complete prevalence at 1.1.2008 by an European area: Central Europe - Diffuse B lymphoma; 2008. Verfügbar unter: <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/analysis.php/>, aufgerufen am 07.06.2023.
 50. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stichtag: 31.12.2011 bis 31.12.2021; 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&bypass=true&levelindex=0&levelid=1688640207654#abreadcrumb>, aufgerufen am 07.06.2023.
 51. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Bezugsjahr: 2021; 2022. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/SiteGlobals/Forms/Suche/Expertensuche_Formular.html?resourceId=2402&input_=2408&pageLocale=de&templateQueryString=Tiefgegliederte+Diagnosedaten&submit.x=0&submit.y=0, aufgerufen am 06.07.2023.
 52. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut (RKI). Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom (C83). Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner. Bezugsjahr: 2019; 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 07.06.2023.
 53. Robert-Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016; 2016. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3264>, aufgerufen am 06.07.2023.
 54. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Stichtag: 31.12.2019. Stand: 09.09.2020; 2020. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=0&step=0&titel=Statistik+%28Tabellen%29&levelid=1688643821340&acceptscookies=false#abreadcrumb>, aufgerufen am 05.08.2023.
 55. RARECARENet. Inzidenz der geschätzten neuen Fälle, EU28 im Jahr 2013 - Diffuses B Lymphom. Stand: 24.11.2020; 2020. Verfügbar unter: <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/analysis.php>, aufgerufen am 08.06.2023.
 56. Duarte RF, Sánchez-Ortega I. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies: HSCT in Elderly Patients. 7th. Cham (CH); 2019, aufgerufen am.
 57. Bal S, Costa LJ, Sauter C, Litovich C, Hamadani M. Outcomes of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Diffuse Large B Cell Lymphoma Refractory to Firstline Chemoimmunotherapy. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(1):55.e1-55.e7. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.09.004.
 58. Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, Chen Y, Turtle CJ, Hematti P et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood* 2022; 139(9):1330–9. doi: 10.1182/blood.2021013289.

59. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Bezugsjahr: 2015; 2016. Verfügbar unter: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00097056, aufgerufen am 06.07.2023.
60. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Bezugsjahr: 2014; 2015. Verfügbar unter: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00097053, aufgerufen am 06.07.2023.
61. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Bezugsjahr: 2016; 2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/_inhalt.html#_9zmmnx3c6, aufgerufen am 06.07.2023.
62. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Bezugsjahr: 2017; 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>, aufgerufen am 06.07.2023.
63. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Bezugsjahr: 2019; 2021. Verfügbar unter: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00140902, aufgerufen am 06.07.2023.
64. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Bezugsjahr: 2018; 2020. Verfügbar unter: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131401, aufgerufen am 06.07.2023.
65. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten. Bezugsjahr: 2020; 2022. Verfügbar unter: https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DESerie_mods_00000950, aufgerufen am 06.07.2023.
66. Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon EA. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(1):54–63. doi: 10.1080/10428194.2021.1975188.
67. Novartis Pharma GmbH. Excel Tabelle zur Herleitung der Patientenzahlen für die Indikation Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) - AWG B.; 2023.
68. Sant M, Allemani C, Tereanu C, Angelis R de, Capocaccia R, Visser O et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the

HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116(19):3724–34. doi: 10.1182/blood-2010-05-282632.

69. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(7):978–88. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4.
70. 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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10 Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	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 3-10 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 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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®)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	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 3-12 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 3-12: 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®)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	1	1 patientenspezifische Infusion	1 patientenspezifische Infusion

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)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 beträgt für die Behandlung von Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL gewichtsunabhängig 0,6 bis 6×10^8 CAR-T-Zellen [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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 3-13 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 3-14 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 3-14: 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®)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^b		
		Fludarabin 25 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
		Cyclophosphamid 250 mg/m ² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
		<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> <u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^b		
		Bendamustin 90 mg/m ² KOF i.v.	2 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	2
		<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
		<i>Sonstige GKV-Leistungen^a</i> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)		

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
		Fludarabin	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
		Cyclophosphamid	3 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	3
		<i>Sonstige GKV-Leistungen^a</i> <u>Alternative</u> Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe) ^b		
		Bendamustin	2 x vor Infusion mit Tisagenlecleucel	2
<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 bzw. der zVT 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 bei kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1].</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 3-14 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 (z. B. 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. In den jüngsten Beschlüssen des G-BA zu den Nutzenbewertungsverfahren der CAR-T-Zelltherapien, bei denen ebenso eine Leukapherese und eine LDC notwendig ist, als auch eine Prämedikation vor der Infusion der CAR-T-Zellen empfohlen wird, wurden ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die LDC sowie die gemäß Hilfsstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen veranschlagt [3, 6].

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

Die Infusion von Tisagenlecleucel wird 2 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 Tisagenlecleucel-Infusion 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 Erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL folgendes Schema (ein Zyklus) empfohlen [1]:

- Fludarabin ($25 \text{ mg} / \text{m}^2$ KOF i.v. täglich für drei Tage) und Cyclophosphamid ($250 \text{ mg} / \text{m}^2$ KOF i.v. täglich für drei 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:

- Bendamustin (90 mg / m² KOF i.v. täglich für zwei Tage).

Die Dosierung von Fludarabin und Cyclophosphamid oder alternativ Bendamustin ist abhängig von der Körperoberfläche des Patienten. Erwachsene Patienten sind gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ durchschnittlich 1,72 m groß und wiegen durchschnittlich 77,0 kg [7]. Dementsprechend beträgt die durchschnittliche Körperoberfläche nach der Formel von Dubois & Dubois 1,90 m² [8]. Die Dosierung und der Verbrauch von Fludarabin und Cyclophosphamid oder alternativ Bendamustin sind in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: Dosierung und Verbrauch von Fludarabin und Cyclophosphamid oder alternativ Bendamustin

Lymphozytendepletierende Chemotherapie (LC)	Körperoberfläche (KOF)	Verbrauch pro Gabe	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (Behandlungsdauer von 2 bzw. 3 Tagen pro Jahr)
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion			
Fludarabin	1,90 m ²	25 mg / m ² x 1,90 m ² = 47,5 mg (1 DFl zu 50 mg)	3 DFl zu 50 mg
Cyclophosphamid	1,90 m ²	250 mg / m ² x 1,90 m ² = 475 mg (1 DFl zu 500 mg)	3 DFl zu 500 mg
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> Alternative Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^a			
Bendamustin ^a	1,90 m ²	90 mg / m ² x 1,90 m ² = 171 mg (2 DFl zu 100 mg)	4 DFl zu 100 mg
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 die jeweils wirtschaftlichste Kombination der zur Verabreichung dieser Einzeldosen angemessenen Packungen ausgewählt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-16: 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 25 mg / m ² KOF i.v. FLUDARABIN Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder 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
Cyclophosphamid 250 mg / m ² KOF i.v. 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
Gesamt: 131,34 € pro Behandlungstag	
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> <u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^c	
Bendamustin 90 mg/m ² KOF i.v. BENDAMUSTIN Kabi 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 100 mg PZN: 13827623 (100 mg Ampulle) AVP pro Packung: 321,37 € GKV-Kosten: pro Packung 304,65 € [2,00 ^a ; 14,72 ^b]	609,30 € pro Behandlungstag
Gesamt: 609,30 € pro Behandlungstag	
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 kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1]	

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

Grundlage für die Kostendarstellung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-16 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 und Cyclophosphamid oder alternativ Bendamustin fallen unter Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungen und Berücksichtigung von Verwurf (Annahme: Restinhalt der Injektionsflasche wird aus Haltbarkeitsgründen nach jedem Tag verworfen) die in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 dargestellten Jahrestherapiekosten an.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – 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				
Fludarabin	118,50 € (FLUDARABIN 1 DFl zu 50 mg)	111,41 € [2,00 ^b ; 5,09 ^c]	3	334,23 €
Cyclophosphamid	23,47 € (ENDOXAN 1 DFl zu 500 mg)	19,93 € [2,00 ^b ; 1,54 ^c]	3	59,79 €
<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i>				
<u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^d				
Bendamustin	321,37 € (BENDAMUSTIN 1 DFl zu 100 mg)	304,65 € [2,00 ^b ; 14,72 ^c]	4	1.218,60 €
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Stand: Lauer-Taxe vom 01.06.2023 [2] a: Fludarabin und Cyclophosphamid bzw. Bendamustin 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].				

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 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-18: 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®)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion	
		Fludarabin 25 mg/m ² KOF i.v.	334,23 €
		Cyclophosphamid 250 mg/m ² KOF i.v.	59,79 €
		<i>Zusätzliche GKV-Leistungen</i> <u>Alternative</u> Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^a	
		Bendamustin 90 mg/m ² KOF i.v.	1.218,60 €
		<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 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			
Stand: Lauer-Taxe vom 01.06.2023 [2], EBM für 2. Quartal 2023 [9]			
a: Alternative Behandlung bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kürzlichem 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 [11].

Tabelle 3-19: 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	3	300 €
	Cyclophosphamid i.v. Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	100 €	1	3	300 €
	<i>Sonstige GKV-Leistungen</i> Alternative Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor der Tisagenlecleucel-Infusion ^a				

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

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
	Bendamustin i.v. Herstellung einer Zytostatika-haltigen, parenteralen Zubereitung	100 €	1	2	200 €
Summe^a					600 € bzw. 200 €

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Alternative Behandlung: Bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1].

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr (in Euro) ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr (in Euro) ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient (in Euro) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	265.000	414,17 bzw. 1.238,75 ^a	600 bzw. 200	266.014,17 bzw. 266.438,75

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr (in Euro)^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr (in Euro)^a	Jahrestherapiekosten pro Patient (in Euro)^a
---	--	---	---	--	---

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Alternative Behandlung: Bei Patienten mit bekannter Cyclophosphamid-Zystitis (Grad 4) in der Anamnese oder bei kürzlichem Nichtansprechen auf Cyclophosphamid [1].

Quelle: Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten [12]

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 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.

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

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

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

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. 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) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) vom 16. Juni 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8579/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_TrG.pdf, aufgerufen am 11.07.2023.

7. Destatis. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017; 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4, aufgerufen am 05.07.2023.
8. 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.
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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien) vom 6. April 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5950/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_BAnz.pdf, aufgerufen am 06.07.2023.
12. Novartis Pharma GmbH. Herleitung der Jahrestherapiekosten für die Indikation rezidiertes oder refraktäres großzelliges B-Zell-Lymphom. 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 erwachsenen DLBCL- und FL-Patienten

- Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,6 bis 6×10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

Weitere Informationen zur Dosis sind den beigefügten chargenspezifischen Dokumenten zu entnehmen.

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. [...] Vor der Infusion von Kymriah wird eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen, außer die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC, white blood cell) liegt eine Woche vor der Infusion bei ≤ 1.000 Zellen / μl .

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/ μl liegt.

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

[...]

DLBCL und FL

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

- Fludarabin (täglich 25 mg / m^2 intravenös über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg / m^2 intravenös über 3 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:

- Bendamustin (täglich 90 mg / m^2 intravenös über 2 Tage).

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

[...]

Für Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Es gibt keine Erfahrung mit der Herstellung von Kymriah für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive, HCV-Infektion oder HIV. Daher wird Leukapheresat von diesen Patienten 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

[...]

DLBCL: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kymriah bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt [...] beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

[...]

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 erwachsenen DLBCL-Patienten zwischen 1 und 9 Tagen (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 3 Tagen) nach der Infusion von Kymriah auf. Die mediane Dauer bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms betrug 7 Tage bei DLBCL-Patienten.

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 und Arrhythmie, 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.

Als ein Risikofaktor für die Entstehung eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms bei erwachsenen DLBCL-Patienten wurde eine hohe Tumorlast vor der Infusion mit Kymriah identifiziert.

[...]

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 IL6 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 3-21: 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 Falls keine Verbesserung eintritt, Wiederholung der Gabe von Tocilizumab alle 8 Stunden (max. 4 Dosen können gegeben werden)*	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		
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. * 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, 6 Tage bei DLBCL. Die Zeit bis zum Abklingen betrug im Median 13 Tage bei DLBCL. 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 DLBCL-Patienten innerhalb von drei Monaten -nach der Behandlung auf Grad 2 oder darunter. Eine länger anhaltende Neutropenie geht mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Während der ersten 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 Tumormasse 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 alloSZT 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 alloSZT 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, bruch sicheren 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.

Tisagenlecleucel 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 Zulassungsinhaber 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

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 Patiten-Notfallkarte.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab [3]:

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.

- 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 [4]. 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 3-22: 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 • Hämatopoetische Zytopenien nach Tag 28
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 Autoimmun-erkrankung • Hämatologische Erkrankungen (inkl. aplastische Anämie und Knochenmarkversagen) • 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. Quelle: Europäische Arzneimittelagentur 2022 [4]	

Tabelle 3-23: 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 Störungen 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 Störungen 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:

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 –sicherheit 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 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungs-syndrom	<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, 4],		

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 im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes (ATMP) (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie – ATMP-QS-RL) [5]. 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 [5, 6].

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. Des Weiteren wurden Empfehlungen der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) berücksichtigt [7].

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 den genannten Indikationen bringt den Behandlungseinrichtungen die notwendige Gewähr und Sicherheit für die notwendigen Vorhaltungen und Beschaffung der CAR-T-Zellen [7].

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,
- 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 [5, 6].

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen zur Anwendung von Tisagenlecleucel wurden der Fachinformation von Kymriah entnommen [1]. Zusätzliche Angaben entstammen dem RMP Version 5.1 [2] bzw. dem EPAR zu Kymriah [3, 4]. Des Weiteren wurden Veröffentlichungen des G-BA und die ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie als Quellen herangezogen [5–7].

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 (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.
5. 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.
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). 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 3-25 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 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung

Informationen zu ärztlichen Leistungen sind der nachfolgenden Tabelle 3-25 zu entnehmen.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

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 3-25, 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 3-25 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.