

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

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 B

*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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	25
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	26
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	26
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	33
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	35
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	43
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	44
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	45
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	46
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	46
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	53
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	53
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	54
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	69
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Wichtige prognostische Faktoren	15
Tabelle 3.2: Jährliche Inzidenz des DLBCL	19
Tabelle 3.3: Voraussichtliche Entwicklung der Inzidenz des DLBCL	23
Tabelle 3.4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3.5: Herleitung der Größe der Zielpopulation in Deutschland.....	24
Tabelle 3.6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	25
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	37
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	40
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	43
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	44
Tabelle 3-16: Behandlungsalgorithmus beim CRS	51
Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung	55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm zur Herleitung der Patientenzahlen	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Activated B-Cells [<i>Aktivierte B-Zellen</i>]
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin Aminotransferase
AST	Aspartat Aminotransferase
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
BCL	B-cell lymphoma [<i>B-Zell Lymphom</i>]
BEAM	Carmustin (BiCNU), Etoposid, Cytarabin (Ara-C), Melphalan
CARD11	Caspase recruitment domain-containing protein 11
CAR-T	Chimärer-Antigenrezeptor-T-Zellen
CC	Complications or Comorbidities [<i>Komplikationen oder Komorbiditäten</i>]
CD	Cluster of Differentiation [<i>Unterscheidungsgruppen</i>]
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use [<i>Ausschuss für Humanarzneimittel</i>]
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin), Predniso(lo)n
CORAL	Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma
CR	Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]
CRi	Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung</i>]
CRS	Cytokine Release Syndrom [<i>Zytokinfreisetzungssyndrom</i>]
CT	Computertomographie
CTL019	Tisagenlecleucel
DDD	Defined Daily Dose [<i>Definierte Tagesdosis</i>]
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
DRG	Diagnosis Related Groups [<i>Diagnosebezogene Fallgruppen</i>]

EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittelagentur</i>]
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EZH2	Enhancer of zeste homolog 2
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>]
HAP	Herstellerabgabepreis
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDT	Hochdosis-Chemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH/MAS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose / Makrophagen-Aktivierungssyndrom
HMRN	Haematological Malignancies Research Network
i.v.	intravenös
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Ig	Immunglobulin
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IU	International Unit
LC	Lymphozytendepletierende Chemotherapie
LDH	Laktatdehydrogenase
MEF2B	Myocyte enhancer binding factor 2B
MYD88	Myeloid differentiation primary response 88
NAT	Nucleic Acid Test [<i>Nukleinsäuretest</i>]
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK(-Zellen)	Natürliche Killerzellen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pedALL	Pädiatrische akute lymphatische Leukämie
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PRDM1	PR/set domain 1
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
PTLD	Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders [<i>dt. Posttransplantations-Lymphoproliferative Erkrankung</i>]
R	Rituximab
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin), Predniso(lo)n
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Hochdosis-Cytarabin (Ara-Cell), Cisplatin
R-GemOx	Rituximab plus Gemcitabin, Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFAIP3	Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3
WHO	World Health Organization [<i>Weltgesundheitsorganisation</i>]
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pedALL);
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (1).

Das Modul 3B des vorliegenden Dossiers behandelt das Anwendungsgebiet des r/r DLBCL.

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 18. April 2016 stattgefunden (Vorgangsnummer: 2016-B-012) (6).

Da Tisagenlecleucel in der vorliegenden Indikation den Status eines Orphan Drugs hat, ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen und die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie (7).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen dieses Abschnitts stammen aus der Kennzeichnung von Tisagenlecleucel als Orphan Drug von 2016, aus dem SGB V und aus der Verfahrensordnung des G-BA.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.
2. Commission of the European Communities. Commission implementing decision of 29.4.2014 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2014.
3. Commission of the European Communities. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2016.
4. Commission of the European Communities. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r pedALL. 2018.
5. Commission of the European Communities. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-012. 2016.
7. Novartis. CCTL019C2201 - A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Studienbericht. 2017.

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,
- histiozytische und dendritische Neoplasien,
- lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders, PTLD).

Hauptvertreter der aggressiven B-Zell-Lymphome ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) zuzuordnen ist. Als heterogene Erkrankung tritt es in verschiedenen 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).

Klinische Symptomatik und Verlauf

Eine charakteristische rasch progrediente Lymphknotenvergrößerung im Halsbereich, der Achsel oder der Leiste prägt die Erstdiagnose der DLBCL, häufig assoziiert mit extranodalen Manifestationen (4). 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 (4). 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 sein (5).

Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung

Ein Wiederauftreten der Symptome kann ein Signal für das Auftreten eines Rezidivs bei DLBCL-Patienten sein; allerdings wird ein Rezidiv normalerweise während einer Follow-up-Kontrolluntersuchung diagnostiziert, da viele der Patienten asymptomatisch sind (6). In einer Studie mit rezidivierten DLBCL-Patienten zeigten etwa 60 bis 70 % der Patienten Symptome; bei symptomfreien Patienten wurde das Rezidiv durch eine körperliche Untersuchung, durch erhöhte L-Lactatdehydrogenase-Spiegel (LDH) oder ein Röntgen-Follow-up (CT) festgestellt (7).

Etwa ein Drittel der Patienten spricht auf die Erstlinientherapie nicht an oder erleidet ein Rezidiv (8, 9). Das Ausbleiben eines Therapieansprechens bzw. das Auftreten eines Rezidivs verschlechtern die Prognose dramatisch (4). Besonders ungünstig ist die Prognose bei Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation (SZT) geeignet sind oder ein Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) entwickeln. Bei refraktären Patienten in zweiter oder späterer Therapielinie oder mit einem frühen Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation liegt die mediane Überlebensdauer bei sechs Monaten, und nur 20 % leben länger als zwei Jahre (10).

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 (11, 12). 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 (13-15), 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 auf der Haut, im zentralen Nervensystem (ZNS), in der Speicheldrüse, in Lunge, Niere und Leber auf (13).

Unabhängig von der Ursache basiert das DLBCL auf der Expansion maligner Klone von reifen B-Zellen in verschiedenen Stufen ihrer Differenzierung. Bei ungefähr 90 % der DLBCL-Patienten exprimieren die B-Zellen das CD19-Antigen auf ihrer Oberfläche (16, 17). Beim DLBCL sind Mutationen in über 300 Genen nachgewiesen, die häufigsten betreffen die Gene BCL6, BCL2, MYC und p53 (11, 12). Beim DLBCL lassen sich zwei Untergruppen bilden (4):

- 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.

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 (4, 18, 19). Diese Institutionen geben zusätzlich Leitlinien zur Bestimmung von refraktären bzw. rezidierten Patienten heraus. Insgesamt liefern die Leitlinien ähnliche Empfehlungen hinsichtlich der DLBCL-Diagnose.

Erstdiagnose des DLBCL

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 (4, 18, 19). 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 und genetische Untersuchungen. Die morphologische Diagnose wird mittels einer Immunphänotypisierung bestätigt. Typische Immunphänotypen des DLBCL sind CD20+, CD45+, CD3- (19). Zur Ausbreitungsdiagnostik und damit der Stadieneinteilung ist ein CT-Scan mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen nötig (4).

Diagnostik des DLBCL-Rezidivs

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. Über zwei Jahre sollte zur Bildgebung ein CT-Scan mit Kontrastmittel nicht häufiger als alle sechs Monate zur Anwendung kommen, danach nur noch 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 (19).

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 (18). 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.

Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Klassifikation des DLBCL ist aufgrund seiner genetischen, zellulären und klinischen Vielfalt komplex. Daher basiert die derzeit gültige WHO-Lymphom-Klassifikation von 2016 auf einem internationalen Konsens, der pathomorphologische, genetische und klinische Faktoren berücksichtigt. Sie umfasst mehr als 30 Lymphom-Entitäten mit 40 provisorischen oder definitiven reifzelligigen B-Zell-Neoplasien (1). Der Stadieneinteilung dient die Lugano-modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation (20, 21).

Klassifikation gemäß WHO (World Health Organization)

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 (22). Der prognostisch günstigere GCB-Subtyp hat seinen Ursprung in den Keimzentrums-B-Lymphozyten und wird geprägt von somatischen Mutationen in Immunoglobulin- (Ig-)Genen (22, 23). Der ABC-Subtyp stammt von Plasmazellvorstufen ab (Plasmablasten) und exprimiert typischerweise Gene des Plasmazell-Differenzierungsprogramms. Dieser Subtyp hat eine vergleichsweise schlechtere Prognose (22, 23). 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, 22). 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, 19, 24).

Stadieneinteilung nach Ann-Arbor-Klassifikation

Nach Initialdiagnose wird das DLBCL anhand des Ann-Arbor-Systems eingestuft. Die Leitlinien von DGHO und ESMO empfehlen das standardisierte Ann-Arbor-Klassifikationssystem, während die NCCN-Leitlinien 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 (20).

Prognostische Faktoren 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 (25). Zu den Faktoren, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, gehören ein fortgeschrittenes Alter (>60 Jahre), erhöhte LDH-Serum-Spiegel (>1× der normalen Spiegel), ein eingeschränktes körperliches Leistungsvermögen (ECOG-Status ≥ 2), fortgeschrittene Krankheitsstadien (Ann-Arbor-Stage III-IV) und Manifestationen außerhalb der Lymphknoten. Allerdings wurde der IPI vor der Einführung von Rituximab entwickelt, mit dem sich die Therapie maßgeblich geändert hat. Mehrere Studien zeigten, dass die Differenzierung zwischen Niedrigrisiko- und Hochrisikopatienten bei Rituximab-behandelten Patienten mit dem IPI eingeschränkt ist (25-28). Die Leitlinien der ESMO empfehlen dennoch die Anwendung des Standard-IPI und einer altersadjustierten Version, um Risiko und Prognose von DLBCL-Patienten einschätzen zu können (25).

Vom IPI unabhängige Risikofaktoren, die mit einer schlechteren Prognose und einem höheren Rezidivrisiko einhergehen, sind konkordante Knochenmarkinfiltrationen, sehr große Lymphommanifestationen („Bulky Disease“), eine immunoblastische Zellmorphologie und der immunhistochemische Nachweis einer kombinierten MYC- und BCL2-Expression (4).

Tabelle 3-1: Wichtige prognostische Faktoren

Faktor	Günstige Prognose	Ungünstige Prognose
Alter ^a	≤60 Jahre	>60 Jahre
LDH-Serum-Spiegel ^a	≤obere Normgrenze	>obere Normgrenze
ECOG-Status ^a	0 – 1	3 – 5
Ann-Arbor-Stage ^a	I – II	III – IV
Extranodale Manifestationen ^a	0 – 1	≥2

IPI	0 – 2	3 – 5
Knochenmarkbefall	/	Konkordant (großzellig)
Größe der Lymphomanifestation	/	Bulky Disease
Zellmorphologie	Centroblastisch	Immunoblastisch
Immunphänotyp	Einzelne Translokationen	Double-/Triple-Hit-Lymphome
a: Werte gehen in den IPI ein. Quelle: Leitlinie der ESMO (18); Leitlinie der DGHO (4)		

Charakterisierung der Zielpopulation

Tisagenlecleucel ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Therapielinien. Bei der Zielpopulation handelt es sich aufgrund des wiederholten Auftretens eines Rezidivs bzw. eines fehlenden Therapieansprechens um Patienten mit einer schlechten Prognose (10). Die therapeutischen Möglichkeiten für dieses Patientenkollektiv sind bisher sehr begrenzt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Als therapeutischer Standard für die Erstlinientherapie des DLBCL gilt die Immunchemotherapie mit R-CHOP (4). Jedoch ist rund ein Drittel der Patienten therapierefraktär oder erleidet ein Rezidiv (r/r DLBCL) (18). Die derzeitige Empfehlung für Patienten mit Rezidiv nach Erstlinientherapie ist eine Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) (4, 18). Eine autoSZT kommt aber nur für jüngere Patienten ohne therapielimitierende Komorbidität infrage (4). 55 bis 77 % der Patienten sind alleine aufgrund des Alters nicht für eine autoSZT geeignet (siehe Abschnitt 3.2.3). Von den geeigneten Patienten erreichen etwa ein Drittel nicht die nötige Remission auf die Salvage-Therapie und können sich daher letztlich keiner autoSZT unterziehen (29). Für diese Patienten bleiben als Therapieoptionen nur weitere Chemotherapien oder palliative Behandlungen. Aber auch nach erfolgter autoSZT entwickeln 29 % der Patienten ein Rezidiv (30).

Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit Rezidiv oder Therapierefrakrität nach zweiter Linie, also für Patienten im Dossier-relevanten Anwendungsgebiet, mehrheitlich schlecht. Ihre Überlebenszeit beträgt etwa drei bis vier Monate (9, 30); ein Behandlungsstandard existiert nicht. Behandlungsversuche mit weiteren Chemotherapie-Regimen bei Patienten mit rezidiviertem der 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 (31). Der einzige kurative, aber nur sehr eingeschränkt anwendbare Ansatz ist hier eine allogene SZT (alloSZT). Die alloSZT ist jedoch mit hohen therapieassoziierten Mortalitätsraten verbunden: Die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalitätsrate beträgt 20 bis 29 % (32, 33). Die akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) tritt bei 51 % bzw. 42 % der Patienten auf. Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten wegen ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten nicht für eine alloSZT geeignet, sie erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender (34). Lediglich 3 % der Patienten mit Rezidiv nach vorheriger autoSZT erhalten tatsächlich eine alloSZT (32). Das Gesamtüberleben für diese Patienten liegt drei bis vier Jahre nach alloSZT bei rund 40 bis 50 % (32, 33). Von den 3 % der Patienten, die eine alloSZT erhalten, besteht somit für etwa die Hälfte die Chance auf ein langfristiges Überleben (32).

Zusammenfassend gibt es für die allermeisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie keine aussichtsreiche Therapieoption. Mit Tisagenlecleucel steht für Patienten nach zweiter oder späterer Linie eine Therapie mit kurativen Anspruch zur Verfügung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tisagenlecleucel

Für fast alle Patienten im Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zweiter oder späterer Therapielinie bestanden bislang keine kurativen Therapieoptionen. Diese Patienten wurden bereits mehrfach erfolglos behandelt und haben daher besonderen und dringenden Behandlungsbedarf. Eine allo SZT ist zwar eine kurative therapeutische Option, kann jedoch nur in sehr seltenen Fällen durchgeführt werden (ca. 3 %) und ist mit hohem Mortalitätsrisiko verbunden. Für die meisten Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel kommen nur eine Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung in Frage (18). Tisagenlecleucel bietet für diese Patienten eine neuartige Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch.

Tisagenlecleucel verbessert die Therapiesituation der Patienten mit r/r DLBCL drastisch. Die Auswertung der JULIET-Studie zeigt über mehrere Datenschnitte konsistente und langanhaltende positive Effekte. Insgesamt erreichten 52,2 % der Patienten ein Therapieansprechen, zwei Drittel davon eine komplette Remission. Das sind mehr als doppelt so viele Patienten mit Komplettremission als unter bisherigen Therapieoptionen (Modul 4).

Nach zwölf Monaten waren 62,7 % der Patienten mit Therapieansprechen nach Tisagenlecleucel-Anwendung immer noch in Remission. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 11,1 Monaten und nach zwölf Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 48,3 %

(Modul 4). Nur vereinzelt traten ein Jahr nach Infusion noch Todesfälle auf. Da Rezidive nach autoSZT zumeist innerhalb des ersten Jahres auftreten und spätere Rezidive selten sind (35), kann bei Patienten, die bis ein Jahr nach Behandlung rezidivfrei bleiben, in den meisten Fällen von einer Heilung ausgegangen werden.

Gemäß der SCHOLAR-Analyse waren mit den bisherigen Therapieoptionen weniger als 30 % der Patienten nach einer Therapie in dritter oder späterer Linie nach zwölf Monaten noch am Leben (10). Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit r/r DLBCL beträgt in den historischen Kontrollstudien, in denen Patienten verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgender SZT erhielten, nur rund sechs Monate (36). Tisagenlecleucel bewirkt eine annähernde Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber Salvage-Therapie mit oder ohne nachfolgende(r) SZT auf fast zwölf Monate. Das Mortalitätsrisiko unter Tisagenlecleucel wird etwa 50 % bis 60 % gegenüber Salvage-Chemotherapie¹ mit oder ohne nachfolgender SZT signifikant reduziert. Fast alle Patienten, die unter Tisagenlecleucel eine komplette Remission erreichen, sind auch nach zwölf Monaten am Leben (Modul 4). Der Anteil der möglicherweise als geheilt zu betrachtenden Patienten ist demnach unter Tisagenlecleucel höher als unter den bisherigen Therapiemöglichkeiten.

Die geringe Inzidenz von Todesfällen nach zwölf Monaten, dass für das Anwendungsgebiet im Vergleich zur bisherigen Therapie deutlich höhere Einjahresüberleben und der hohe Anteil der Patienten mit einer über zwölf Monate stabilen Remission sprechen demnach dafür, dass Tisagenlecleucel ein Potenzial zur Heilung von Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie aufweist. Damit konnte ein kurativer Ansatz für Patienten geschaffen werden, für die es bisher keinen kurativen Ansatz gab.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Prävalenz und Inzidenz 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

¹ Teilpopulationen erhielten nachfolgend eine alloSZT

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 2014 über alle Altersgruppen bei 31.388 Fällen für Männer und bei 28.142 Fällen für Frauen (37). Der Datenbank des Haematological Malignancies Research Network (HMRN) zufolge liegt die Fünfjahresprävalenz des DLBCL im Vereinigten Königreich bei 27,2 Fällen je 100.000 Einwohner (29,6 je 100.000 bei Männern und 25,0 je 100.000 bei Frauen; Datenbasis 2005–2014) (38). Übertragen auf Deutschland würde dies basierend auf einer Einwohnerzahl von 82,5 Millionen (39) einer absoluten Anzahl von 24.420 DLBCL-Erkrankungen bei Männern und 20.625 bei Frauen in einem Zeitraum von fünf Jahren entsprechen. Im Jahr 2016 lagen gemäß der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 15.550 Diagnosen mit ICD-10-Code C83.3 bei Männern und 13.707 bei Frauen vor (40).

Zur Inzidenz des DLBCL sind aus der Datenbank des ZfKD ebenfalls keine spezifischen Daten verfügbar. Angaben zur Inzidenz finden sich nur auf Ebene des übergeordneten ICD-Codes C83 (DLBCL: C83.3). Dem vom Robert Koch-Institut publizierten Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 ist jedoch zu entnehmen, dass im Jahr 2016 bei Frauen 2.430 neue DLBCL-Fälle diagnostiziert wurden, bei Männern waren es 2.630 (41). Dies entspricht einer jährlichen Inzidenz von 6,1 Fällen je 100.000 Einwohner bei einer Bevölkerungszahl von 82,5 Millionen (39). Die Datenbank des HAEMACARE-Projekts fasst die Daten aus 44 europäischen Registern zusammen. Die Inzidenz wird hieraus europaweit auf 3,8 Fälle je 100.000 Einwohner beziffert (42). Für die Inzidenz des DLBCL wird für die weitere Berechnung der Größe der Zielpopulation eine Spanne von 3,8 bis 6,1 Fällen je 100.000 Einwohner bzw. 3.143 bis 5.060 Fällen pro Jahr angenommen. Insgesamt ist die Inzidenz bei Männern höher als bei Frauen (Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2: Jährliche Inzidenz des DLBCL

	Jährliche Inzidenz je 100.000 Einwohner		
	Insgesamt	Männer	Frauen
HAEMACARE	3,8 (3.143)	4,1	3,6
RKI-Bericht 2016	6,1^a (5.060^b)	2.630 ^b	2.430 ^b

a: Ermittelt auf Basis einer Bevölkerungszahl von 82,5 Millionen (Stand: 31.12.2016) (39).
b: Mittlere jährliche Fallzahl 2011 bis 2013 bei Erwachsenen (ab 15 Jahren).
RKI: Robert Koch-Institut
Quelle: HAEMACARE (42); RKI-Bericht 2016 (41).

Erwachsene Patienten mit DLBCL

Auf Basis der Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts lässt sich der Anteil der erwachsenen Patienten auf 99,5 % beziffern (40). Daraus ergibt sich eine Spanne von 3.127 bis 5.035 Neuerkrankungen bei Erwachsenen pro Jahr (99,5 % × 3.143 Patienten bzw. 99,5 % × 5.060 Patienten).

Rezidierte oder refraktäre DLBCL

Tisagenlecleucel kann laut Zulassung bei rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien angewendet werden. Prinzipiell sind also alle Patienten mit Rezidiv oder mit Nichtansprechen auf die Zweitlinientherapie geeignet.

Die Leitlinie der europäischen Fachgesellschaft ESMO gibt den Anteil der Patienten mit Rezidiv oder Nichtansprechen auf die Primärtherapie mit etwa 30 % an. Dies entspricht, angewandt auf die ermittelte Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland, bei Erwachsenen 938 bis 1.511 Patienten (30 %×3.127 Patienten bzw. 30 %×5.035 Patienten).

Innerhalb des Anwendungsgebiets des rezidierten oder refraktären DLBCL nach Zweitlinientherapie oder später kann nach folgenden Patientengruppen unterschieden werden:

- für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignete Patienten mit Rezidiv oder Nichtansprechen auf Salvage-Chemotherapie;
- für autologe Stammzelltransplantation geeignete Patienten, die auf die Induktionstherapie in zweiter Linie nicht ansprechen;
- für autologe Stammzelltransplantation geeignete Patienten, aber nicht transplantierte Patienten, mit Rezidiv nach der Induktionstherapie in zweiter Linie;
- Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation.

Die Patientenzahlen in diesen Teilpopulationen werden im Folgenden hergeleitet.

Für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignete Patienten mit Rezidiv oder Nichtansprechen auf Salvage-Chemotherapie

Der Therapiestandard in zweiter Linie besteht aus einer Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und einer autologen Stammzelltransplantation bei Patienten, die auf die Chemotherapie ansprechen (4). Eine andere Therapie erhalten Patienten dann, wenn sie nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Faktoren, die die Durchführung einer autologen SZT bei Patienten mit r/r DLBCL beeinflussen, sind neben dem Alter der ECOG-Status und vorhandene Komorbiditäten. Gemäß der Leitlinie der DGHO wird für Patienten über 60 bis 70 Jahre eine autologe Stammzelltransplantation nicht empfohlen (4). Laut Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamtes sind 77 % der Personen über 60 Jahre alt, und 55 % sind über 70 Jahre alt. Pro Jahr sind folglich 516 bis 1.163 Patienten mit r/r DLBCL nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet (55 %×938 Patienten bzw. 77 %×1.511 Patienten). Diese Patienten erhalten als Zweitlinienbehandlung eine Salvage-Chemotherapie. In der CORAL-Studie (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) erreichten 63 % der Patienten ein Therapieansprechen auf die Salvage-Chemotherapie zur Induktion in der zweiten Linie; im Umkehrschluss erreichen 37 % keine Remission (29, 43). Es kann davon ausgegangen werden, dass sich das Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie nicht zwischen SZT-geeigneten und

SZT-ungeeigneten Patienten unterscheidet Die Ansprechraten der CORAL-Studie werden daher zur Ermittlung der Patientenzahlen herangezogen. Demnach sprechen 37 % der Patienten mit Salvage-Therapie nicht darauf an. Dies sind 191 bis 430 Patienten (37 %×516 Patienten bzw. 37 %×1.163 Patienten).

Eine Remission auf die Salvage-Chemotherapie zeigen 325 bis 733 Patienten (63 %×516 Patienten bzw. 63 %×1.163 Patienten). Angaben zum Anteil der Patienten, die nach Ansprechen auf eine Salvage-Chemotherapie ein Rezidiv entwickeln, sind in der Fachliteratur kaum zu finden. El Gnaoui et al. berichten einen Anteil von 26 % nach einer Therapie mit R-GemOx (44). Dieser Anteil wird näherungsweise zur Ermittlung der Patientenzahlen herangezogen. Somit entwickeln von den Patienten mit Remission 85 bis 191 ein Rezidiv (26 %×325 Patienten bzw. 26 %×733 Patienten).

Für autologe Stammzelltransplantation geeignete Patienten, die auf die Induktionstherapie in zweiter Linie nicht ansprechen

Unter der Annahme, dass 55 bis 77 % der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nicht für eine autologe SZT geeignet sind, sind im Umkehrschluss etwa 23 bis 45 % dafür geeignet. Für eine Transplantation in Frage kommen also 348 bis 422 Patienten (23 %×1.511 Patienten bzw. 45 %×938 Patienten). Vor der autologen Stammzelltransplantation wird eine Salvage-Chemotherapie zur Remissionsinduktion angewendet. Wie zuvor bereits ausgeführt, erreichten in der CORAL-Studie 63 % der Patienten ein Therapieansprechen auf die Induktion in der zweiten Linie; im Umkehrschluss erreichten 37 % keine Remission (29, 43). Insgesamt sprechen demzufolge 129 bis 156 Patienten nicht auf die Induktionstherapie an (37 %×348 Patienten bzw. 37 %×422 Patienten).

Für autologe Stammzelltransplantation geeignete, aber nicht transplantierte Patienten mit Rezidiv nach Induktionstherapie in zweiter Linie

Bei 51 % der Patienten, bei denen eine Transplantation angestrebt wurde, konnte diese laut CORAL-Studie auch stattfinden (29, 43). In der ORCHARRD-Studie wurde ein Anteil von 35 % berichtet (45). Im Mittel erhielten 43 % der dafür geeigneten Patienten eine autologe SZT. Bei durchschnittlich 57 % der SZT-geeigneten Patienten konnte demnach eine Transplantation nicht erfolgen. Gründe, warum eine Stammzelltransplantation nicht erfolgen kann, obwohl die Patienten dafür geeignet wären, sind vielfältig. Ein wichtiger Grund ist das Ausbleiben einer Komplettremission nach Salvage-Chemotherapie. Wie zuvor ausgeführt, wird angenommen, dass 57 % der für eine auto-SZT geeigneten Patienten letztlich nicht transplantiert werden. Weiter wird angenommen, dass 63 % der auto-SZT-geeigneten Patienten eine Remission erreichen und 37 % nicht. Damit kann näherungsweise angenommen werden, dass sich die 57 % nicht transplantierten Patienten zusammensetzen aus 37 % Patienten, die wegen ausbleibender Remission nicht transplantiert werden, und aus 20 %, die zwar eine Remission erreicht haben, aber aus anderen Gründen nicht transplantiert werden. Die 63 % Patienten, die eine Remission erreicht haben, setzen sich wiederum zusammen aus 20 % der Patienten mit CR, die nicht transplantiert werden, und 43 %, die transplantiert werden. Bezogen auf die Gesamtheit der SZT-geeigneten Patienten mit Remission sind das 32 % ($20/63 \times 100 = 32\%$)

und 68 % ($43/63 \times 100 = 68\%$). Zur Ermittlung der Anzahl der nicht transplantierten Patienten, die trotz Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie ein Rezidiv erleiden, wird der von El Gnaoui et al berichtete Rezidiv-Anteil von 26 % auf R-GemOx-Therapie herangezogen (44).

Folglich erreichen von den Patienten mit Eignung für eine auto-SZT 266 bis 219 Patienten eine Remission ($63\% \times 348$ Patienten bzw. $63\% \times 422$ Patienten). Von diesen werden 70 bis 85 Patienten nicht transplantiert ($32\% \times 266$ Patienten bzw. $32\% \times 219$ Patienten). 18 bis 22 Patienten entwickeln später ein Rezidiv ($26\% \times 70$ Patienten bzw. $26\% \times 85$ Patienten).

Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation

Transplantiert werden 149 bis 181 der Patienten mit Remission ($68\% \times 266$ Patienten bzw. $68\% \times 219$ Patienten). Die Häufigkeit von Rezidiven bei diesen Patienten lässt sich aus der CORAL-Studie ermitteln. Insgesamt erfolgte hier bei 255 Patienten eine autologe Stammzelltransplantation, 75 (29 %) dieser Patienten entwickelten ein Rezidiv (30). 43 bis 52 der transplantierten Patienten erleiden also im späteren Verlauf ein Rezidiv ($29\% \times 149$ Patienten bzw. $29\% \times 181$ Patienten).

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

Die 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 (2013: 25.401; 2014: 26.302; 2015: 26.732; 2016: 29.257) (40). Für die Inzidenz des DLBCL ist jedoch keine wesentliche Änderung in den nächsten fünf Jahren zu erwarten. Die Entwicklung der Inzidenz lässt sich aus den Daten des ZfKD zu neu gestellten Diagnosen mit dem Indikationsschlüssel C83 in den Jahren 2009 bis 2014 ableiten, also ab dem Zeitpunkt, zu dem die Landesregister flächendeckend etabliert wurden. Hier zeichnet sich in Bezug auf die Inzidenz in den Jahren 2009 bis 2013 ein Trend zu einer Zunahme ab, wobei sich die Zahl der Neudiagnosen von Jahr zu Jahr um etwa 200 erhöhte. Zum Jahr 2014 nahm die Zahl der Neudiagnosen jedoch wieder ab (37). Es ist anzunehmen, dass dies ebenso für die Inzidenz des DLBCL gilt. Da die jährliche Zunahme innerhalb der ermittelten Spanne liegt und zum Jahr 2014 wieder eine Abnahme innerhalb der ermittelten Spanne beobachtet wurde, kann angenommen werden, dass die Inzidenz des DLBCL auch in den kommenden fünf Jahren zwischen 3.143 und 5.060 neuen Fällen pro Jahr liegen wird.

Tabelle 3.3: Voraussichtliche Entwicklung der Inzidenz des DLBCL

Jahr	Jährliche Inzidenz (Fälle)
2018	3.143 bis 5.060
2019	3.143 bis 5.060
2020	3.143 bis 5.060
2021	3.143 bis 5.060
2022	3.143 bis 5.060
2022	3.143 bis 5.060

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3.4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3.4: 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	660 [Min: 506; Max: 811]	570 [Min: 438; Max: 702]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3.4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Tisagenlecleucel kann laut Zulassung bei rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei systemischen Therapielinien angewendet werden. Prinzipiell sind also alle Patienten mit Rezidiv oder mit Nichtansprechen 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 (siehe Abschnitt 3.2.3) ist in Abbildung 1 und Tabelle 3.5 dargestellt.

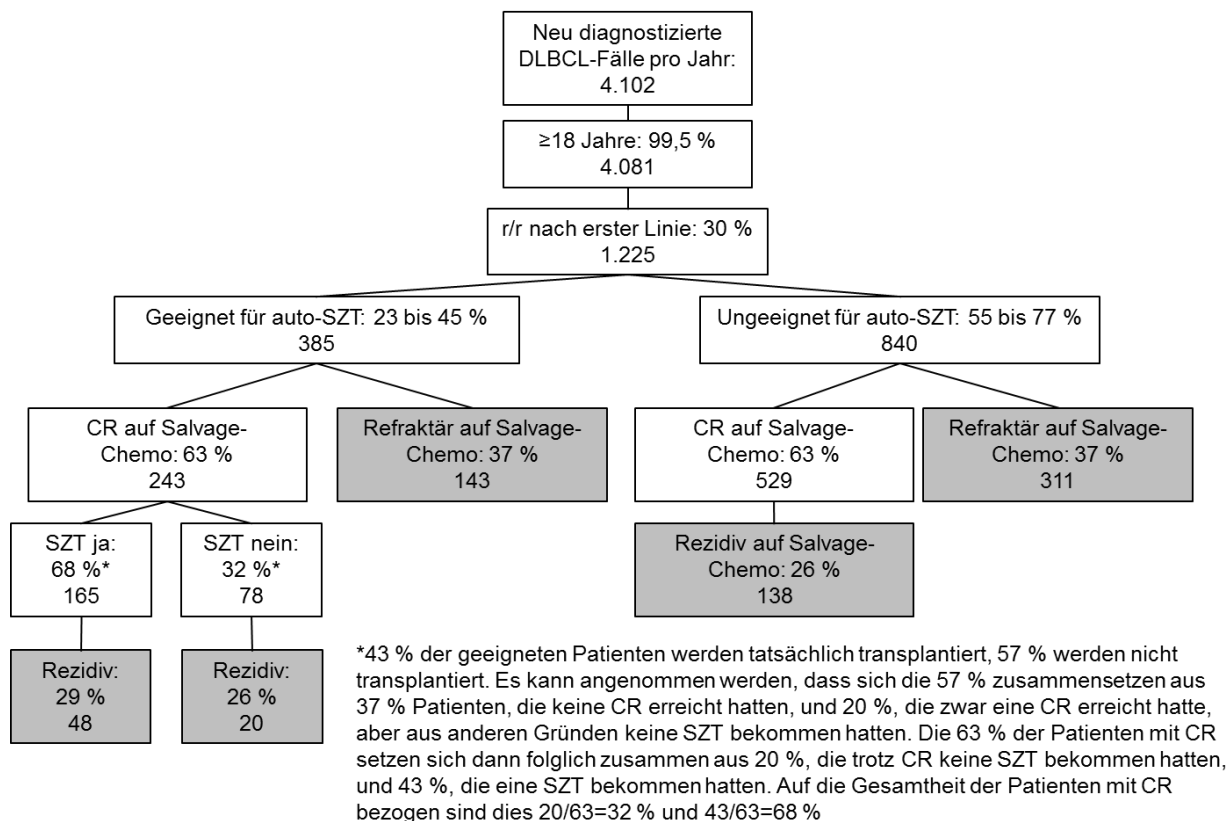


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Herleitung der Patientenzahlen

Tabelle 3.5: Herleitung der Größe der Zielpopulation in Deutschland

Eigenschaften	Annahme	Mittelwert	Minimum	Maximum	Quelle
Neu diagnostizierte DLBCL-Fälle pro Jahr		4.102	3.143	5.060	(41, 42)
≥18 Jahre	99,5 %	4.081	3.127	5.035	(40)
r/r DLBCL nach Primärtherapie	30 %	1.225	938	1.511	(18)
Ungeeignet für eine autologe SZT (> 60 bis 70 Jahre)	55 bis 77 %	840	516	1.163	(4, 40)
Geeignet für eine autologe SZT	23 bis 45 %	385	422	348	(29, 43)
Für autologe SZT nicht geeignete r/r-DLBCL-Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität auf Salvage-Chemotherapie					
Refraktär auf Salvage-Therapie	37 %	311	191	430	(46)
Mit Therapieansprechen (63 %), aber Entwicklung eines Rezidivs	26 %	138	85	191	(44)

Für autologe SZT geeignete r/r-DLBCL-Patienten, die auf die Induktionstherapie nicht ansprechen					
Ohne Remission auf Induktion	37 %	143	156	129	(29, 43)
Für autologe Stammzelltransplantation geeignete r/r-DLBCL-Patienten mit Ansprechen auf die Induktionstherapie (ohne nachfolgende SZT) mit Rezidiv auf die Induktionstherapie					
Patienten mit Therapieansprechen (63 %) ohne nachfolgende SZT	32 %	78	85	70	(29, 43, 45)
Davon rezidiert	26 %	20	22	18	(44)
Für autologe SZT geeignete r/r DLBCL-Patienten mit Rezidiv nach autologer SZT					
Patienten mit Therapieansprechen (63 %) mit nachfolgender SZT	68 %	165	181	149	(29, 43)
Rezidiv nach autologer SZT	29 %	48	52	43	(30)
Zielpopulation für eine Behandlung mit Tisagenlecleucel (Patienten pro Jahr)					
Erwachsene mit r/r DLBCL	-	660	506	811	-

Der Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung betrug im Jahr 2016 86,5 %; dies entspricht 71,4 Millionen GKV-Versicherten bei 82,5 Millionen Einwohnern im Bezugsjahr 2016 in Deutschland (39, 47). Auf Basis dieser Berechnungsgrundlage erkrankten somit in Deutschland jährlich im Mittel 570 Patienten an einer r/r DLBCL innerhalb des GKV-Systems (Spanne: 438 bis 702).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3.6 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 3.6: 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	Erheblich	570 [Min: 438; Max: 702]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3.6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationen, die für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 herangezogen wurden, stammen aus Originalpublikationen, Übersichtsarbeiten, Fachbüchern und Fachinformationen zu Arzneimitteln. Suche und Auswahl der verwendeten Quellen erfolgten nicht systematisch. Weiterhin wurden öffentliche Berichte und Datenbanken des Robert Koch-Instituts, des Bundesministeriums für Gesundheit sowie des Statistischen Bundesamts herangezogen. Die Recherchen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten während der Erstellung des Moduls als Handsuchen durchgeführt. Daten zu Suchzeitpunkten wurden nicht dokumentiert. Der letzte Zugriff auf die Daten erfolgte am 13. Mai 2018 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut) bzw. am 14. Mai 2018 (Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. Hedstrom G, Hagberg O, Jerkeman M, Enblad G, Swedish Lymphoma Study G. The impact of age on survival of diffuse large B-cell lymphoma - a population-based study. *Acta Oncol*. 2015;54(6):916-23.
3. Issa DE, van de Schans SA, Chamuleau ME, Karim-Kos HE, Wondergem M, Huijgens PC, Coebergh JW, Zweegman S, Visser O. Trends in incidence, treatment and survival of aggressive B-cell lymphoma in the Netherlands 1989-2010. *Haematologica*. 2015;100(4):525-33.
4. DGHO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
5. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Non-Hodgkin Lymphoma. 2016 [Zuletzt aktualisiert 31.05.2016; abgerufen am 10.06.2018]; Abrufbar unter: www.cancer.org/cancer/non-hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html.
6. Raut LS, Chakrabarti PP. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer*. 2014;3(1):66-70.
7. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, Chassagne-Clement C, Inwards DJ, Gargi T, Johnston PB, Nicolas-Virelizier E, Macon WR, Peix M, Micallef IN, Sebban C, Nowakowski GS, Porrata LF, Weiner GJ, Witzig TE, Habermann TM, Link BK. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3506-12. Epub 2014/10/01.
8. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Klasa R, MacPherson N, O'Reilly S, Spinelli JJ, Sutherland J, Wilson KS, Gascoyne RD, Connors JM. 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.
9. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:498-505.
10. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wiezorek J, Go WY, Gisselbrecht C. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
11. Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6351-7.
12. 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.
13. Gouveia GR, Siqueira SA, Pereira J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(6):447-51.
14. Rusconi C, Guerrera ML, Tedeschi A, Zancanella M, Gotti M, Nichelatti M, Rattotti S, Crucitti L, Frigeni M, Meli E, Picardi P, Frustaci AM, Sciarra R, Zilioli VR, Minga P, Paulli M, Cairoli R, Arcaini L. Outcome of Transformed Marginal Zone Lymphomas Treated in the Rituximab Era. *Blood*. 2015;126(23):5098.
15. Casulo C, Burack RW, Friedberg J. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015;125(1):40-7.

16. Kimura M, Yamaguchi M, Nakamura S, Imai H, Ueno S, Ogawa S, Miyazaki K, Oka K, Ohno T, Kita K, Kobayashi T, Shiku H. Clinicopathologic significance of loss of CD19 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Hematol.* 2007;85(1):41-8.
17. Uckun FM, Jaszcz W, Ambrus JL, Fauci AS, Gajl-Peczalska K, Song CW, Wick MR, Myers DE, Waddick K, Ledbetter JA. Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. *Blood.* 1988;71(1):13-29.
18. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, Andre M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M, Committee EG. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-25.
19. NCCN. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). B-cell lymphomas. Version 3.2018 - April 13, 2018. 2018.
20. Cheson BD. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification. *Chinese clinical oncology.* 2015;4(1):5. Epub 2015/04/07.
21. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance AL, Lymphoma G, Eastern Cooperative Oncology G, European Mantle Cell Lymphoma C, Italian Lymphoma F, European Organisation for R, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology G, Grupo Espanol de Medula O, German High-Grade Lymphoma Study G, German Hodgkin's Study G, Japanese Lymphoma Study G, Lymphoma Study A, Group NCT, Nordic Lymphoma Study G, Southwest Oncology G, United Kingdom National Cancer Research I. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
22. De Paepe P, De Wolf-Peeters C. Diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous group of non-Hodgkin lymphomas comprising several distinct clinicopathological entities. *Leukemia.* 2007;21(1):37-43.
23. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JI, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J, Jr., Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000;403(6769):503-11.
24. 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.
25. 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.
26. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, Loeffler M. 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. Epub 2010/04/14.
27. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, Klasa R, Savage KJ, Shenkier T, Sutherland J, Gascoyne RD, Connors JM. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood.* 2007;109(5):1857-61. Epub 2006/11/16.

28. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, Vanderplas A, Zelenetz AD, Abel GA, Rodriguez MA, Nademanee A, Kaminski MS, Czuczman MS, Millenson M, Niland J, Gascoyne RD, Connors JM, Friedberg JW, Winter JN. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42.
29. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Briere J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-90. Epub 2010/07/28.
30. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Bouadballah R, Radford J, Bargetzi M, Ribrag V, Duhrsen U, Ma D, Briere J, Thieblemont C, Bachy E, Moskowitz CH, Glass B, Gisselbrecht C. 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.
31. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1916-23. Epub 2007/05/10.
32. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, Buzyn A, Boogaerts MA, Luan JJ, Maury S, Milpied NJ, Jouet JP, Ossenkuppe GJ, Sureda A. 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.
33. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E, Or R, Malladi R, Corby A, Fornecker L, Caballero D, Pohlreich D, Nagler A, Thieblemont C, Finke J, Bachy E, Vincent L, Schroyens W, Schouten H, Dreger P. 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.
34. Klyuchnikov E, Bacher U, Kroll T, Shea TC, Lazarus HM, Bredeson C, Fenske TS. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(1):1-7.
35. Hunter BD, Herr M, Meacham PJ, Barlaskar F, Evans AG, Burack WR, Liesveld JL, Becker MW, Milner LA, Constine LS, Dhakal S, Barr PM, Friedberg JW, Casulo C. Late Relapses After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(3):145-51.
36. Analysis Group. Study Report: Efficacy of Tisagenlecleucel versus Historical Controls for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Studienbericht. 2018.
37. Krebsregisterdaten des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut - Datenbankabfrage zum DLBCL [Online-Datenbank]. 2018 [Abgerufen am 14.05.2018]. Abrufbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
38. Haematological Malignancies Research Network (HMRN). Prevalence. 2018 [Zuletzt aktualisiert unknown; abgerufen am 10.06.2018]; Abrufbar unter: www.hmrn.org/statistics/prevalence.
39. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. 2018 [Zuletzt aktualisiert 2018; abgerufen am 14.05.2018]; Abrufbar unter:

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/_lrbev01.html.

40. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2016 (Auszug). 2017. Abrufbar unter:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/TiefgegliederteDiagnosedaten5231301167015.xlsx;jsessionid=45290CBBE3949D458A9C69F9FE78A173.InternetLive1?_blob=publicationFile.

41. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert-Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.

42. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, Marcos-Gragera R, Maynadie M, Simonetti A, Lutz JM, Berrino F, Group HW. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.

43. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Milpied NJ, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Duhrsen U, Hagberg H, Ma DD, Viardot A, Lowenthal R, Briere J, Salles G, Moskowitz CH, Glass B. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4462-9. Epub 2012/10/24.

44. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, Gaillard I, Divine M, Tabah-Fisch I, Reyes F, Haioun C. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1363-8.

45. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna KM, Kuliczkowski K, Kim W, Hong X, Goerloev JS, Davies A, Barrigon MDC, Ogura M, Leppa S, Fennesy M, Liao Q, van der Holt B, Lisby S, Hagenbeek A. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):544-51.

46. Wilson WH, Gutierrez M, O'Connor P, Frankel S, Jaffe E, Chabner BA, Grossbard ML. The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose-adjusted EPOCH-R. *Semin Oncol*. 2002;29(1 Suppl 2):41-7.

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

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

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tisagenlecleucel ^a	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL	Infusion	Einmalige Gabe	Ein Tag
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Tisagenlecleucel ^a	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL	Infusion	Ein Tag
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Tisagenlecleucel ^a	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL	Ein Tag	Eine Infusion	Eine Infusion
<p>a: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgt einmalig per Infusion. Die Menge der per Infusion verabreichten CAR-T-Zellen beträgt für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL gewichtsunabhängig 0,6 bis $6,0 \times 10^8$ Zellen (1).

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Tisagenlecleucel ^b	Erwachsene mit r/r DLBCL	Leukapherese	Einmalig vor Herstellung	Einmalig vor Herstellung
		Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion	Ein Zyklus vor Gabe von Tisagenlecleucel	Ein Zyklus vor Gabe von Tisagenlecleucel
		Paracetamol	Einmalig vor Infusion	Einmalig vor Infusion
		H1-Antihistaminikum	Einmalig vor Infusion	Einmalig vor Infusion

a: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.

b: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Zwei bis 14 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel wird eine chemotherapeutische Lymphozytendepletion empfohlen. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion kann entfallen, wenn die Anzahl der weißen Blutzellen eines Patienten eine Woche vor der Kymriah-Infusion bei ≤ 1.000 Zellen/ μl liegt. Vereinfachend wird angenommen, dass die Lymphozytendepletion für alle Patienten erfolgt.

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

- Fludarabin (25 mg/m² i.v. täglich für drei Tage) und Cyclophosphamid (250 mg/m² i.v. täglich für drei Tage ab dem Tag der ersten Gabe von Fludarabin).

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Leukapherese	
Möglichkeit 1 Leukapherese (stationär)	3.859,10
Möglichkeit 2 Leukapherese (ambulant)	Keine veröffentlichten Daten vorhanden
Lymphozytendepletierende Chemotherapie (LC) und Infusion mit Tisagenlecleucel	
Möglichkeit 1 LC ambulant Infusion ^a stationär	LC ambulant: 395,43 (334,02 + 61,41) Infusion stationär: 2.766,91 Insgesamt: 3.162,34
Möglichkeit 2 LC und Infusion ^a in einem stationären Aufenthalt	6.053,91
a: Anfallende DRG bei der Infusion beinhalten Kosten von Paracetamol und H1-Antihistaminikum.	

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

Leukapherese

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

Möglichkeit 1: Stationäre Leukapherese

Leukapheresen werden auch für Stammzelltransplantationen (SZT) durchgeführt. Für den Fall, dass die Leukapherese hierfür stationär erfolgt, existieren bereits OPS Codes (5-410.10 Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation, Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende) und passende DRG (z. B. A42C – Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie,

Alter >15 Jahre, ohne schwerste CC). Diese sind jedoch basierend auf spezifischen Erlösen und Verweildauern für Stammzelltransplantations-Patienten berechnet worden. Demnach kann vermutlich derzeit die Leukapherese für Tisagenlecleucel nicht über diese DRG abgerechnet werden.

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

5-410.3 Periphere Blutzellen, Lymphozyten

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

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

Derzeit kann die Leukapherese für die Entnahme für T-Zellen nicht präzise kodiert werden. Bei Verwendung ICD-10 Codes (C83.3) als Hauptdiagnose wird die Basis-DRG R61G ausgelöst. Ohne Komplikationen fällt folgende DRG an.

- R61G Lymphom und nicht akute Leukämie, oh. Sepsis, oh. kompliz. Konstell., oh. bestimmte kompliz. Faktoren, oh. aus. schw. CC, mit kompl Diagnose od. Knochenaffektionen od. Knochenmarkbiopsie, Alter >15 Jahre, oh. best. Lymphom od. oh. best. Chemotherapie.
 - Erlös: 2.766,91 Euro. (bei einem Bundesbasisfallwert 2018).
 - Mittlere Verweildauer: 5 Tage.
 - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 11 Tage (Zuschlag ab Tag 12).

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

- A42C – Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter >15 Jahre, ohne schwerste CC):
 - Erlös: 3.859,10 Euro: (bei einem Bundesbasisfallwert 2018).
 - Mittlere Verweildauer: 5 Tage.
 - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 10 Tage.

Informationen zu den Erlösen und Verweildauern wurden aus dem Fallpauschalen-Katalog 2018 und dem Webgrouper der Uniklinik Münster entnommen (5, 6).

Für Tisagenlecleucel spezifische Verweildauern und Erlöse sind derzeit nicht abschätzbar, da Kosten über Kalkulationskrankenhäuser erst zwei Jahre nach Beginn der Anwendung in der Praxis zur Verfügung stehen. Daher ist derzeit nicht abschätzbar, ob die Erlöse der DRG R61G kostendeckend sind. Für die Kosteneinschätzung werden die mittleren Verweildauern und die entsprechenden Erlöse der DRG A42C näherungsweise angenommen.

Möglichkeit 2: Ambulante Leukapherese

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

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Infusion von Tisagenlecleucel

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

- Fludarabin (täglich 25 mg/m² intravenös über drei Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m² intravenös über drei Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

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

- 1) Ambulante Verabreichung der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und separate stationäre Aufnahme für die Infusion von Tisagenlecleucel (LC ambulant und Infusion stationär).
- 2) Stationäre Aufnahme für lymphozytendepletierende Chemotherapie und Verabreichung von Tisagenlecleucel in einem Aufenthalt (LC und Infusion in einem stationären Aufenthalt).

Beide Möglichkeiten werden im Folgenden dargestellt:

Möglichkeit 1: LC ambulant und Infusion stationär

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

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Anzahl der Packungen pro Jahr^a	Jahrestherapiekosten in Euro^a
Fludarabin	25 mg/ml Konzentration zur Herstellung einer Injektionslösung, Packung zu 2 Stück 118,20 ^b	111,34	3	334,02
Cyclophosphamid	500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Packung zu 1 Stück 22,80 ^b	20,47	3	61,41
<p>a: Fludarabin und Cyclophosphamid werden nur vor Infusion verabreicht; der Verbrauch an Packungen und die Jahrestherapiekosten beziehen sich nur auf diese Anwendung (Herleitung der Jahrestherapiekosten siehe (7)).</p> <p>b: Zur Berechnung der Kosten der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion werden die wirtschaftlichsten Packungen von Fludarabin bzw. Cyclophosphamid herangezogen (Arzneimittelkosten für Fludarabin und Cyclophosphamid gemäß Lauer-Taxe; Stand: 15. April 2018) (8, 9). Fludarabin und Cyclophosphamid werden in Abhängigkeit der Körperoberfläche dosiert. Zur Ermittlung der Körperoberfläche (Formel nach Dubois und Dubois) wurden das Durchschnittsgewicht (76,3 kg) und die durchschnittliche Körpergröße (1,72 m) für Erwachsene gemäß den Angaben des Bundesgesundheitsamts für Statistik herangezogen. Aus diesen Angaben ergibt sich eine durchschnittliche Körperoberfläche von 1,89 m² (10).</p>				

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

Anders als bei der Infusion der Stammzellen bei einer SZT gibt es keine passenden OPS Codes oder DRG für die Abrechnung. Auch hierfür wurde von der DGHO ein Antrag bei dem DIMDI

gestellt (2). Entsprechend dem OPS-Vorschlag wurden neue Codes für die Transfusion von Leukozyten in dem vorläufigen OPS-Katalog 2019 ergänzt (3).

8-802 Transfusion von Leukozyten

8-802.2 Lymphozyten, 1-5 TE

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

8-802.3 Lymphozyten, mehr als 5 TE

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

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

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

- Bei Verwendung des ICD-10 Codes (C83.3) als Hauptdiagnose, ohne Kodierung eines OPS, wird die Basis-DRG R61 ausgelöst. Ohne Komplikationen fällt folgende DRG an: R61G Lymphom und nicht akute Leukämie, oh. Sepsis, oh. kompliz. Konstell., oh. bestimmte kompliz. Faktoren, oh. aus. schw. CC, mit kompl Diagnose od. Knochenaffektionen od. Knochenmarkbiopsie, Alter >15 Jahre, oh. best. Lymphom od. oh. best. Chemotherapie.
 - Erlös: 2.766,91 Euro. (bei einem Bundesbasisfallwert 2018).
 - Mittlere Verweildauer: 5 Tage.
 - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 11 Tage (Zuschlag ab Tag 12).

Somit betragen die Kosten für die lymphozytendepletierende Chemotherapie plus Kosten der Infusion (exklusive der Kosten für Tisagenlecleucel) 3.162,34 Euro (334,02+61,41+ 2.766,91).

Möglichkeit 2: LC und Infusion in einem stationären Aufenthalt

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sollte laut Fachinformation zwei bis 14 Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel durchgeführt werden (1). Falls Patienten in einem Aufenthalt LC und Infusion bekommen, werden sie kurz vor der Infusion aufgenommen. Für die Abschätzung der Kosten wird angenommen, dass Patienten im Schnitt bis zu sieben Tage vor

Infusion stationär aufgenommen werden und einschließlich der Zeit für die Gabe von Tisagenlecleucel im Krankenhaus verbleiben. Nach der Infusion sollten sich Patienten laut Fachinformation mindestens bis vier Wochen in der Nähe des Krankenhauses aufhalten. Auf Grund der möglichen Nebenwirkungen, insbesondere der Immunabwehrreaktion (Zytokinfreisetzungssyndrom), sollten laut Fachinformation Ärzte eine Hospitalisierung während der ersten zehn Tage nach der Infusion in Betracht ziehen (1). Für die Kostenberechnung wird daher eine zehntägige stationäre Aufnahme angenommen. Es wird demnach angenommen, dass Patienten sieben Tage vor Infusion stationär aufgenommen werden und bis zehn Tage nach Infusion (insgesamt 17 Tage) stationär verbleiben.

Bei Verwendung des ICD-10 Codes (C83.3) als Hauptdiagnose, sowie Kodierung des nachfolgenden OPS, wird die Basis-DRG R61 ausgelöst.

- 8-543.32: Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie: 3 Tage: 2 Medikamente.

Ohne Komplikationen fällt folgende DRG an:

- R61G: Lymphom und nicht akute Leukämie, oh. Sepsis, oh. kompliz. Konstell., oh. bestimmte kompliz. Faktoren, oh. aus. schw. CC, mit kompl. Diagnose od. Knochenaffektionen od. Knochenmarkbiopsie, Alter >15 Jahre, oh. best. Lymphom od. oh. best. Chemotherapie.
 - Erlös: 2.766,91 Euro. (bei einem Bundesbasisfallwert 2018).
 - Mittlere Verweildauer: 5 Tage.
 - Untere und obere Grenzverweildauer: 2 bis 11 Tage (Zuschlag ab Tag 12).

Als Verweildauer der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten werden sechs Tage vor Infusion plus zehn Tage nach Infusion angenommen (insgesamt 17 Tage). Somit wäre die obere Grenzverweildauer um sieben Tage überschritten ($17 - 11 = 6$).

Der Erlöszuschlag wird auf Basis der Bewertungsrelation pro Tag der Überschreitung der oberen Grenzverweildauer für R61G (0,158) wie folgt berechnet (7):

- Bundesbasisfallwert 2018 (3.467,30 Euro) \times Bewertungsrelation (0,158) \times Überschrittene Tage (6) = 3.287,00 Euro.

Somit betragen die Kosten für die stationäre, lymphozytendepletierende Chemotherapie zzgl. der Kosten für die Infusion (exklusive der Kosten für Tisagenlecleucel) in einem Aufenthalt 6.053,91 Euro (2.766,91+ 3.287,00).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3.4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3.6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Tisagenlecleucel ^b	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL	Leukapherese	3.859,10	2.199.687,00
		Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Infusion	3.162,34 – 6.053,91	1.802.533,80 – 3.450.728,70
		Paracetamol	Keine zusätzlichen Kosten	Keine zusätzlichen Kosten
		H1-Antihistaminikum	Keine zusätzlichen Kosten	Keine zusätzlichen Kosten
<p>a: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.</p> <p>b: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3.4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3.6) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Tisagenlecleucel ^c	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL	Arzneimittel: 380.800 Zusatzleistungen: 7.021,44 – 9.913,01 Summe: 387.821,44 – 390.713,01	Arzneimittel: 217.056.000,00 Zusatzleistungen: 4.002.220,80 – 5.650.415,70 Summe: 221.058.220,80 – 222.706.415,70
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3.4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3.6, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Es wird angenommen, dass die Anwendung von Tisagenlecleucel stationär erfolgt.</p> <p>c: Tisagenlecleucel hat den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde daher nicht bestimmt.</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Da Tisagenlecleucel nur einmalig angewendet wird, sind Therapieabbrüche bei der Ermittlung der Versorgungsanteile nicht zu berücksichtigen. Als Kontraindikation ist lediglich eine bekannte Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe benannt. Ebenso soll

Tisagenlecleucel nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden. Der Anteil der Patienten, auf den dies zutrifft, wird für die Ermittlung der Versorgungsanteile als vernachlässigbar betrachtet.

Tisagenlecleucel ist ein neuartiger Behandlungsansatz und die erste zugelassene Therapie dieser Art. Patienten mit Rezidiv nach der Zweitlinientherapie oder ausbleibendem Ansprechen auf die zweite Therapielinie galten mit den bisherigen Therapiemöglichkeiten als austherapiert. Aufgrund der Neuartigkeit der Therapie und den fehlenden Therapiealternativen kann derzeit keine Abschätzung eines Versorgungsanteils erfolgen.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.
2. DGHO. Änderungsvorschlag für den OPS 2019 - Etablierung eines Codes für Entnahme und Gabe von CAR-T-Zellen. 2018 [Zuletzt aktualisiert 27.03.2018; abgerufen am 14.05.2018];
Abrufbar unter:
www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/vorschlaege/vorschlaege2019/259-cart-zellen.pdf.
3. DIMDI. Aktualisierungsliste zur Vorabfassung des OPS Version 2019. 2018 [Zuletzt aktualisiert 2018; abgerufen am 29.08.2018]; Abrufbar unter:
<https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klaskifikationen/ops/vorabfassung2019/ops2019sy-st-aktualisierungsliste-20180810-vorab.pdf>.
4. DIMDI. Vorschlagsverfahren im DIMDI. 2018 [Zuletzt aktualisiert 21.02.2018; abgerufen am 23.05.2018]; Abrufbar unter:
www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/vorschlagsverfahren/ablaufdiagramm.pdf.
5. Webgrouper des Universitätsklinikums Münster [Online-Datenbank]. 2018 [Abgerufen am 23.05.2018]. Abrufbar unter: http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=107.
6. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalenkatalog 2018. 2018. Abrufbar unter: https://www.g-drg.de/content/.../version/1/.../Fallpauschalen_Katalog_2018_171124.pdf.
7. Novartis. Herleitung der Jahrestherapiekosten für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion - AWG B. 2018.
8. Lauer. Fludarabin - Lauer-Taxe (Stand 01. August 2018). 2018.
9. Lauer. Cyclophosphamid - Lauer-Taxe (Stand 01. August 2018). 2018.
10. Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2018 [Zuletzt aktualisiert 2018; abgerufen am 23.05.2018]; Abrufbar unter:
www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie

auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

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

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

Anforderungen an die Infrastruktur

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Prämedikation

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

Vorbereitung für die Infusion

Bestätigung der Identität des Patienten

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

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

Überwachung nach der Infusion

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

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

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

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

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

Dosierung bei erwachsenen DLBCL-Patienten

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

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

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

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

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

Behandlung des Kymriah-assoziierten CRS

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

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

Tabelle 3-16: Behandlungsalgorithmus beim CRS

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

Neurologische Ereignisse

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

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

Wechselwirkungen von Tisagenlecleucel mit anderen Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen

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

Lebendimpfstoffe

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

Gegenanzeigen (*Abschnitt 4.3 der Fachinformation*)

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

Die Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Kymriah ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums

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

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

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

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

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

Schulungsprogramm

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in Tabelle 3-17 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind, entsprechend der Vorgaben, dem RMP entnommen (2). Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechende Zitate eingefügt.

Tabelle 3-17: Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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