

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.06.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit (ZUMA-1, vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T, Meta-Analysen aus SLR) .....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DESCAR-T	Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HGBCL	Hochgradiges B-Zell-Lymphom (High Grade B-Cell Lymphoma)
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IPD	Individuelle Patientendaten
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
mITT	Modified Intention to Treat
NE	Nicht abschätzbar (Not Estimable)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)
PZN	Pharmazentralnummer
QS	Qualitätssicherung
RL	Richtlinie
RWD	Real World Data
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematischer Literaturreview
TFL	Transformiertes folliculäres Lymphom
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences GmbH
<b>Anschrift:</b>	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Kite Pharma EU B.V.
<b>Anschrift:</b>	Tufsteen 1 2132 NT Hoofddorp Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Axicabtagen-Ciloleucel</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Yescarta®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XL03</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>38650</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>16230191</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C83.3 (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) C85.2 (Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom)</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I116057, I127463, I116058, I116316, I110900, I114432, I127694, I128864, I116059, I80458, I73247, I80457, I112100, I76218, I96255, I100574, I116060, I76274, I30525, I18437, I77137, I18438, I116061, I129052, I92930, I130112, I129310, I128895, I21941, I21942, I21943, I85044, I128865, I116062, I116063, I76224, I111582, I110567, I111285, I116081, I131597</b>
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification); PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.	23. August 2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom; r/r: rezidiviert oder refraktär		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.	21. Juni 2022
Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.	14. Oktober 2022
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; FL: Follikuläres Lymphom; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); r/r: rezidiviert oder refraktär	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes
<p>Hinweis: Die im Schreiben vom 01. Juni 2023 kommunizierte Änderung der zVT hat aus Sicht von Gilead keine Auswirkungen auf das bestehende Dossier.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Neben den Therapien mit kurativer Intention (Chimärer Antigen-Rezeptor [CAR]-T-Zelltherapie und Stammzelltransplantation) werden auch Therapien und Therapieregime mit palliativer Therapieintention als mögliche Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannt. Die S3-Leitlinie unterscheidet in Therapiestrategien in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. In der vorliegenden Therapiesituation sind Therapien demnach nur dann als zweckmäßig einzustufen, wenn diese wie Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) mit kurativer Intention durchgeführt werden können. Das Vorliegen einer kurativen Therapiesituation bzw. die Indikationsstellung für die Behandlung mit CAR-T-Zellen wird entsprechend der Richtlinie zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz sichergestellt. Eine CAR-T-Zelltherapie kann als neuer Standard bei Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden, die bei Patienten ab dem 2. Rezidiv

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

immer geprüft werden sollte. Falls in der Zweitlinie eine CAR-T-Zelltherapie nicht erfolgt ist, soll diese bei Patienten mit primär kurativer Therapieintention demnach in der Drittlinie durchgeführt werden. Daneben zählt die allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) zu den kurativen Therapieansätzen. Das Verfahren ist allerdings für viele Patienten aufgrund hohen Alters, refraktärer Erkrankung oder erhöhter kumulativer Toxizität durch vorhergehende Chemotherapien keine Therapieoption und soll erst nach erfolgter CAR-T- oder bei nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie angeboten werden.

Zusammenfassend stellen die CAR-T-Zelltherapien aufgrund ihrer kurativen Intention die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) dar. Neben Axi-Cel besitzen Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) und Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) eine Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Alle drei CAR-T-Zelltherapien werden ohne Priorisierung von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, daher sind sowohl Tisa-Cel als auch Liso-Cel als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens wird gegenüber Tisa-Cel erbracht.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Ergebnisse aus der Zulassungsstudie ZUMA-1

Bezüglich der Wirksamkeit von Axi-Cel bestätigen die bereits mit der Wiedereinreichung des Dossiers vorgelegten Daten zum 60-Monate-Follow-up der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt vom 11. August 2021) die langfristigen Effekte und ermöglichen die Beurteilung hinsichtlich einer potenziellen Heilung der Patienten. Die Überlebensrate in der Studie ZUMA-1 lag nach 60 Monaten bei 42,6%. Somit war fast die Hälfte der Patienten auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben (42,6% [32,8; 51,9]). Bei einem großen Teil der Patienten kann somit von einer Heilung ausgegangen werden. Von den 101 behandelten Patienten hatten 31 Patienten (31%) ein anhaltendes objektives Ansprechen und 30 Patienten (30%) hatten ein anhaltendes CR. Die mediane Dauer des CR betrug 62,2 Monate.

Zu den charakteristischen Nebenwirkungen gehören insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) sowie neurologische Ereignisse. Bei 10,9% der Patienten (11 Patienten) trat in der Studie ZUMA-1 ein CRS-Ereignis mit einem Schweregrad von CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf. Alle mit dem CRS verbundenen Ereignisse klangen ab, mit Ausnahme von zwei UE von CTCAE-Grad 5. In der Regel sind die CRS-Ereignisse somit reversibel, was sich auch unter Bezugnahme auf die Ergebnisse der Studie ZUMA-7, zur Anwendung von Axi-Cel in der Zweitlinie, bestätigt. In den Studien ZUMA-1 und ZUMA-7 trat bei insgesamt 8% der Patienten ein CRS-Ereignis CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf, 99% der Patienten erholten sich von diesem CRS. Die 2 Zytopenien vom CTCAE-Grad 3 (Anämie und Neutropenie), die beim 24-Monate-Follow-up berichtet wurden, waren ebenfalls reversibel. Bislang wurden in der Studie ZUMA-1 keine sekundären Malignome im Zusammenhang mit Axi-Cel gemeldet. Aus den Daten zum 60-Monate-Follow-up ergeben sich somit keine neuen Sicherheitssignale und nach dem 24-Monate-Follow-up wurden keine neuen schwerwiegenden UE im Zusammenhang mit Axi-Cel gemeldet.

### Ergebnisse aus den vergleichenden Analysen des Registers DESCAR-T

Daten aus der Versorgungspraxis, die seit der Zulassung von Axi-Cel im Jahr 2018 in großem Umfang erhoben werden, bestätigen die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel. Belastbare vergleichende Evidenz zur Bewertung der Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapien in der Versorgungsrealität wird durch das in Frankreich verpflichtende CAR-T-

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Register DESCAR-T (Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells), das als unabhängiges Register von der Lymphoma Study Association (LYSA) geführt wird, generiert. Die im vorliegenden Dossier dargestellte Auswertung untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel bei Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapielinien auf Basis eines IPD (individuelle Patientendaten) basierten Propensity-Score-Matchings. Die Ergebnisse der Analyse umfassen insgesamt 418 Patienten (Axi-Cel n=209; Tisa-Cel n=209).

In der primären Analyse des Gesamtüberlebens verstarben bis zum vorliegenden Datenschnitt 28,2% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 37,8% der Patienten im Tisa-Cel-Arm (die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 11,7 Monate). Das mediane Gesamtüberleben wurde im Axi-Cel-Arm nicht erreicht, im Tisa-Cel-Arm betrug es 11,2 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,0072). Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 37% geringer als unter der Behandlung mit Tisa-Cel (siehe Tabelle 1-7). Für das progressionsfreie Überleben (PFS) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46; 0,79]; p=0,0003). Das Risiko eines PFS-Ereignisses war unter der Behandlung mit Axi-Cel um 39% geringer als unter der Behandlung mit Tisa-Cel. Ein vollständiges Ansprechen hatten 60,3% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 42,1% der Patienten im Tisa-Cel-Arm. Auch hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (p<0,001).

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse zur Wirksamkeit (ZUMA-1, vergleichende Analysen des Registers DESCAR-T, Meta-Analysen aus SLR)

Endpunkt	ZUMA-1 <sup>a</sup>	DESCAR-T			Meta-Analyse aus SLR
		Axi-Cel	Tisa-Cel	Vergleich	
	n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%) Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]
OS	59/101 (58,4) 25,8 [12,8; NE]	59/209 (28,2) NR [14,7; NE]	79/209 (37,8) 11,2 [8; 20,1]	0,63 [0,45; 0,88] 0,0072	0,60 <sup>b</sup> [0,47; 0,77] 0,71 <sup>c</sup> [0,58; 0,87]
PFS	61/101 (60,4) 5,9 [3,3; 15,0]	90/209 (43,1) 8,2 [4,4; NE]	116/209 (55,5) 3,1 [2,8; 4,1]	0,61 [0,46; 0,79] 0,0003	0,67 <sup>d</sup> [0,57; 0,78] 0,66 <sup>e</sup> [0,57; 0,77]
	n/N (%)	Ansprechrate [95%-KI]	Ansprechrate [95%-KI]	p-Wert	OR [95%-KI]
CR	59 (58,4)	60,3 [53,3; 67,0]	42,1 [35,3; 49,1]	<0,001	1,70 <sup>f</sup> [1,46; 1,96]

Cut-off-Datum: ZUMA-1: 11. August 2021 (OS), 11. August 2018 (PFS, CR), DESCAR-T: 18. Oktober 2021, SLR: Systematische Suche vom 20. Juli 2022 und Bericht vom 4. Oktober 2022

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	ZUMA-1 <sup>a</sup>	DESCAR-T			Meta-Analyse aus SLR
		Axi-Cel	Tisa-Cel	Vergleich	
<p>a: mITT</p> <p>b: Analyse zu OS in der primären Analyse mit adjustierten HR aus drei Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH) mit insgesamt 1.173 Patienten</p> <p>c: Analyse zu OS mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR aus fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten</p> <p>d: Analyse zu PFS mit adjustierten HR aus vier Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST) mit insgesamt 1.529 Patienten</p> <p>e: Analyse zu PFS mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR aus fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten</p> <p>f: Analyse zu CR aus fünf Auswertungen (Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 3.279 Patienten</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SLR: Systematischer Literaturreview; Tisa-Cel: Tisagenlecleucl</p>					

Bei den charakteristischen Nebenwirkungen der CAR-T-Zelltherapien, dem CRS sowie neurologische Ereignisse, zeigen sich in der vergleichenden Analyse des DESCAR-T-Registers Nachteile zuungunsten von Axi-Cel. CRS der Grade 1-2 traten bei 169 Patienten (80,9%) im Axi-Cel-Arm und 139 Patienten (66,5%) im Tisa-Cel-Arm auf ( $p < 0,001$ ). Für CRS Grad  $\geq 3$  zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied (11 Patienten (5,3%) im Axi-Cel-Arm vs. 19 Patienten (9,1%) im Tisa-Cel-Arm). Bei Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndromen (ICANS) der Grade 1-2 (34,9% im Axi-Cel-Arm vs. 19,1% im Tisa-Cel-Arm) sowie ICANS Grad  $\geq 3$  (13,9% im Axi-Cel-Arm vs. 2,9% im Tisa-Cel-Arm) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel (jeweils  $p < 0,001$ ). Bei den UE Zytopenien, Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Axi-Cel.

Bei Betrachtung weiterer Analysen aus der Versorgungspraxis zeigen sich vergleichbare Ergebnisse. Die im vorliegenden Dossier dargestellte Meta-Analyse auf Basis eines SLR umfasst für die Analyse zum Gesamtüberleben in der primären Analyse mit adjustierten HR drei Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH) mit insgesamt 1.173 Patienten und in der Analyse mit sowohl adjustierten als auch nicht adjustierten HR fünf Auswertungen (CAR-T-Cell Consortium, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 1.829 Patienten. In beiden Analysen zeigt sich für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (HR [95%-KI]: 0,60 [0,47;0,77] bzw. HR [95%-KI]: 0,71 [0,58;0,87]) (siehe Tabelle 1-7). Für die Meta-Analysen des CR wurden fünf Auswertungen (CIBMTR, DESCAR-T, GELTAMO-GETH, GLA/DRST, UK-Registry) mit insgesamt 3.279 Patienten in der Analyse verwendet. Bis auf die DESCAR-T basierten alle Analysen auf nicht adjustierten OR. Es zeigt sich für CR ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel (OR [95%-KI]: 1,70 [1,46;1,96]).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Da die Zulassung von Axi-Cel als Orphan Drug bereits 2018 auf Basis der einarmigen Studie ZUMA-1 erfolgte, liegen keine direkt vergleichenden randomisierten Studien gegenüber der zVT vor. Für die Beschreibung des Zusatznutzens wird daher neben der Studie ZUMA-1 auch eine Auswertung des DESCAR-T-Registers (in Frankreich verpflichtendes und unabhängiges CAR-T-Register, das den Bedingungen einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung entspricht) herangezogen, die eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zVT Tisa-Cel ermöglicht. Ein Vergleich zwischen Axi-Cel und Tisa-Cel auf Basis der jeweiligen Zulassungsstudien ist aufgrund des stark unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich. Als unterstützende Evidenz werden darüber hinaus weitere Ergebnisse aus der Versorgungsrealität (Real World Data, RWD) dargestellt.

Die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 mit einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren stellen die Daten mit dem längsten Follow-Up für ein langfristiges Überleben der Patienten dar. Fast die Hälfte der Patienten war auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben (42,6% [32,8; 51,9]). Bei einem großen Teil der Patienten kann somit von einer Heilung

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ausgegangen werden. Von den 101 behandelten Patienten hatten 31 Patienten (31%) ein anhaltendes objektives Ansprechen und 30 Patienten (30%) hatten ein anhaltendes CR. Die mediane Dauer des CR betrug 62,2 Monate. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stellen insbesondere im Vergleich zur Prognose für diese Patientenpopulation vor der Verfügbarkeit der CAR-T-Zellen, in der das mediane Gesamtüberleben bei weniger als 6 Monaten lag, eine dramatische Verbesserung für die Patienten dar. Dabei waren fast alle aufgetretenen UE reversibel, es traten keine sekundäre Malignome auf und auch nach 5 Jahren wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Durch die Anforderungen der qualitätsgesicherten Anwendung kann gewährleistet werden, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Monitoring und Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind. Die Fachinformation von Axi-Cel enthält zudem relevante Informationen über die Einstufung der häufig auftretenden Ereignisse und einen Behandlungsleitfaden. Seit Beginn der Studie ZUMA-1 wurden wesentliche Fortschritte beim Management der unerwünschten Ereignisse erzielt.

Umfangreiche Daten aus der Versorgungspraxis bestätigen die in der Studie ZUMA-1 beobachteten Effekte. Eine Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zur zVT, die gemäß S3-Leitlinie die kurativen Therapieoptionen mit CAR-T-Zelltherapien oder Stammzelltransplantationen umfasst, ermöglichen indes die Ergebnisse aus dem in Frankreich verpflichtenden und unabhängigen DESCAR-T-Register. Da die Anwendung von CAR-T-Zellen in Frankreich an den Einschluss in das Register gebunden ist, sind mögliche Verzerrungen aufgrund der Selektion der Patienten minimiert. In der vergleichenden Analyse des DESCAR-T-Registers werden darüber hinaus die Behandlungsarme Axi-Cel und Tisa-Cel mittels Propensity-Score-Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen balanciert. Diese Auswertung stellt im Sinne einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung die bestverfügbare Evidenz zur Beschreibung des Zusatznutzens gegenüber der zVT dar, aus der sich ein Anhaltspunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens ableiten lässt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der vergleichenden Analyse ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,63 [0,45; 0,88]; p=0,0072). Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 37% geringer als unter Tisa-Cel. Im Vergleich zu Tisa-Cel gibt es keinen Unterschied beim Auftreten von CRS-Ereignissen Grad  $\geq 3$ , jedoch eine höhere Rate an neurologischen Ereignissen Grad  $\geq 3$ . Die unerwünschten Ereignisse sind in der Regel reversibel. Insgesamt zeigt sich eine höhere Wirksamkeit von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel. Diese Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit sind auch in der dargestellten Meta-Analyse weiterer RWD-Analysen mit Daten von über 3.000 Patienten in einer vergleichbaren Größenordnung hinsichtlich der Effektschätzer und dem Auftreten von UE zu beobachten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz für die Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Axi-Cel gegenüber einer zVT mit kurativer Intention ableiten.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Sowohl PMBCL als auch DLBCL gehören zur gleichen Kategorie von großzelligen B-Zell-Lymphomen und weisen eine vergleichbare klinische Präsentation auf, sind jedoch hinsichtlich des Ursprungs und der Entstehung unterschiedlich. Während sich Morphologie, Immunhistologie, Genetik, Molekulargenetik und Klinik von DLBCL und PMBCL unterscheiden können, werden beide Entitäten therapeutisch ähnlich behandelt. Erste Anzeichen eines DLBCL können Schwellungen im Nacken, in der Achselhöhle oder in der Leistengegend sein. Systemische Symptome sind beispielsweise Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber, die unter der Bezeichnung B-Symptome zusammengefasst werden.

Das DLBCL ist eine aggressive lymphatische Erkrankung, bei der 30-45% der Patienten nicht auf die Therapie in der Erstlinie ansprechen oder nach Remission einen Rückfall erleiden. Die Patienten mit r/r DLBCL besaßen bis zur Zulassung von Axi-Cel eine schlechte Prognose, da die Auswahl an weiteren Therapiemöglichkeiten begrenzt war. Diesen besonderen Bedarf adressieren die deutschen Leitlinien und sehen die CAR-T-Zell-Therapie bereits als neuen Standard zur Behandlung hochdosisfähiger Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv in der Zweitlinie. Mit den CAR-T-Zellen hat sich auch die Prognose der Patienten in der Drittlinietherapie erheblich verbessert. In den höheren Therapielinien kann mit CAR-T-Zelltherapien ebenfalls eine komplette Remission erzielt und langfristig erhalten werden.

Das vorliegende Nutzendossier umfasst die Anwendung von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Axi-Cel steht seit 2018 eine CAR-T-Immuntherapie zur Verfügung, die im Gegensatz zu zuvor breit eingesetzten Therapien auf die Heilung der Patienten abzielt. Mit dem vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse der 5-Jahres-Daten der Studie ZUMA-1 eingereicht, die das langfristige Überleben der Patienten bestätigen. Aus Registerstudien liegt mittlerweile zudem vergleichende Evidenz gegenüber einer Therapie mit Tisa-Cel vor, die darauf hinweist, dass bei einer Behandlung mit Axi-Cel häufiger eine dauerhafte Remission erreicht wird und somit bei vielen Patienten eine individuelle Therapieentscheidung für Axi-Cel den therapeutischen Bedarf besser adressieren kann. Ein weiterer Vorteil von Axi-Cel ist die schnelle Herstellung und Verfügbarkeit im europäischen Versorgungskontext. Die Zeit von der Leukapherese bis zur Axi-Cel-Infusion beträgt nach einer Auswertung des EBMT von 2.432 Patienten nur noch 19 Tage. Dies ist insbesondere von großer Relevanz für die Patienten, da eine kürzere Zeit zwischen Leukapherese und Infusion mit einer besseren Wirksamkeit assoziiert ist. Als genmodifizierte zelluläre Behandlung haben die CAR-T-Zellen mittlerweile Eingang in die Leitlinien gefunden und Axi-Cel wird erfolgreich zur Behandlung von r/r DLBCL-Patienten in der Drittlinie eingesetzt.

Für Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, für welche bis zur Zulassung der CAR-T-Zelltherapien in der Regel kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand und bei denen die zuvor eingesetzten Chemotherapien in der Regel nur begrenzt wirksam sind, hat sich die Prognose dramatisch verbessert. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel aus der Studie ZUMA-1 werden auch von einer breiten Evidenz aus der Versorgungsrealität bestätigt, die darüber hinaus auch deutliche Unterschiede gegenüber anderen CAR-T-Zelltherapien aufzeigt und die besondere Wirksamkeit von Axi-Cel unterstreicht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	432-1.599
<small>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär</small>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Beträchtlich	432-1.599
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<u>Arzneimittelkosten</u> 282.000,00 €  <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 700,64 €  <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 600,00 €  <u>Gesamtkosten</u> 283.300,64 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<u>Arzneimittelkosten</u> 265.000,00 € <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 368,38 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 600 € <b><u>Gesamtkosten</u></b> 265.968,38 €
		Liso-Cel	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<u>Arzneimittelkosten</u> 345.000,00 € <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 700,06 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 600 € <b><u>Gesamtkosten</u></b> 346.300,06 €
		Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<b><u>Gesamtkosten</u></b> 55.092,93 € - 159.584,06 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

Yescarta ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen. Die Verfügbarkeit von Yescarta muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

### *Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)*

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus intravenös verabreichtem Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> besteht, muss vor der Infusion von Yescarta verabreicht werden. Die hierfür empfohlenen Tage sind der 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Yescarta.

### *Prämedikation*

- Die Gabe von oralem Paracetamol 500–1.000 mg und intravenösem oder oralem (oder äquivalentem) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Yescarta-Infusion wird empfohlen.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen, da diese die Aktivität von Yescarta beeinflussen kann.

### *Überwachung*

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.
- Patienten müssen angewiesen werden, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.

*Verabreichung*

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

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.