

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder
refraktärem DLBCL und HGBL nach Erstlinien-
Chemoimmuntherapie*

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

Stand: 30.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	69
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	87
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	87
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	101
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann-Arbor	17
Tabelle 3-2: Jährliche Inzidenzzahlen für das DLBCL.....	26
Tabelle 3-3: Herleitung der jährlichen Inzidenz des DLBCL bei erwachsenen Patienten.....	27
Tabelle 3-4: Inzidenz des DLBCL in Deutschland 2023 bis 2027	28
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation – GKV-Versicherte insgesamt	34
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-12: Kosten der autologen Stammzelltransplantation	58
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-15: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion	66
Tabelle 3-16: Verbrauch und Kosten von Paracetamol und Dimetinden im Rahmen der Prämedikation vor der Gabe von Rituximab.....	66
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	70
Tabelle 3-19: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS.....	81
Tabelle 3-20: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS	83
Tabelle 3-21: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	90
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation	91
Tabelle 3-23: Pharmakovigilanzplan	91

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung 94

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Lymphknotenregionen	18
Abbildung 2: Übersicht der Patientenanteile bezüglich HDT-Eignung und CAR-T-Zell- Therapie-Eignung	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Aktivierte B-Zelle (Activated B-Cell)
aGVHD	Akute Graft-Versus-Host-Disease
AIDS	Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
Ara-C	Cytarabin
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATG	Antithymozytenglobulin
ATMP(s)	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
ATMP-QS-RL	ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie
AVP	Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
B-Zell-Lymphom	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
BCL	B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma)
BCNU	Carmustin
BEAM	Carmustin (BCNU) + Etoposid + Cytarabin (Ara-C) + Melphalan
BSG	Bundessozialgericht
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CC	Komplikationen oder Komorbidität (Complication or Comorbidity)
CD	Cluster of Differentiation
cGVHD	Chronische Graft-Versus-Host-Disease
CHOP	Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrom)
CT	Computertomografie
CVID	Variables Immundefektsyndrom (Common Variable Immunodeficiency)

Abkürzung	Bedeutung
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHAP	Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin
DHAX	Dexamethason + Cytarabin + Oxaliplatin
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fraction of inspired Oxygen)
FPK	Fallpauschalenkatalog
G	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Keimzentrums-B-Zelle (Germinal Center B-Cell)
GDP	Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin/Carboplatin
GemOx	Gemcitabin + Oxaliplatin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease
HBcAb	Hepatitis-B Core-Antikörper (Hepatitis-B-Core-Antibody)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis-B-surface-Antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDT	Hochdosistherapie
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Abkürzung	Bedeutung
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Haematopoietic Stem Cell Transplantation)
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICE	Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin Lymphom
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IU	International Unit
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
Kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
M ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
Max	Maximum
Mg	Milligramm
Min	Minimum
MINE	Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid
ML	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NRW	Nordrhein-Westfalen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
r/r	Rezidiert/refraktär
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n
R-DHAP	Rituximab + Dexamethason + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol)
R-GDP	Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin/Carboplatin
R-GemOx	Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid
RA	Rheumatoide Arthritis
RCR	Replikationskompetente Retroviren (Replication-Competent Retrovirus)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt (Severe Combined Immunodeficiency)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
STROSA	Berichtsformat für Sekundäranalysen (Standardized Reporting of Secondary Data Analyses)
TLS	Tumorlysesyndrom
TNF	Tumornekrosefaktor
TRM	Behandlungsbedingte Mortalität (Treatment-Related Mortality)
UV	Ultraviolettstrahlung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZE	Zusatzentgelte
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) lautet:

„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.“ [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 10. März 2023 (Vorgangsnummer 2022-B-340) wie folgt festgelegt [2]:

- a) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren und für eine Hochdosistherapie (HDT) infrage kommen:
 - Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe gefolgt von einer HDT mit autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) oder allogener Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
- b) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren und für eine HDT nicht infrage kommen:
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Der G-BA weist darauf hin, dass sich in den derzeitigen Empfehlungen die Therapie des HGBL an der Therapie des DLBCL orientiert und daher keine getrennten zVT für diese beiden Patientengruppen bestimmt wurden.

In den aktuellen Leitlinien wird für Patienten mit einem frühen Rezidiv (≤ 12 Monate) eine Therapie mit Axi-Cel oder Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) empfohlen, für Patienten mit einem späten Rezidiv (> 12 Monate) eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit Rituximab gefolgt von einer HDT und ASCT. Da jedoch Axi-Cel als bewertungsgegenständlicher Wirkstoff als zVT ausscheidet und für Liso-Cel aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet (Mai 2023) noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, legt der G-BA die bisherige Standardbehandlung von Patienten in der Indikation (Platinbasierte Induktions-Chemotherapie gefolgt von HDT und ASCT oder alloSCT) als zVT fest.

Eine ASCT erfolgt nur nach mindestens partieller Remission nach einer Induktions-Chemotherapie. Eine alloSCT kommt nur für Patienten mit sehr hohem Rezidivrisiko infrage, oder wenn eine ausreichende Stammzellgewinnung zur ASCT nicht möglich war.

Zudem verweist der G-BA auf die Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 10. März 2023 statt (Vorgangsnummer 2022-B-340) [2]. Im Rahmen dieser Beratung wurde die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vom G-BA wie folgt festgelegt:

- a) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren und für eine HDT infrage kommen:
- Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe gefolgt von einer HDT mit ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

Folgende Komparatoren werden als Bestandteil der Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe für Patienten, die für eine HDT infrage kommen, erachtet: Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin (DHAP), Dexamethason + Cytarabin + Oxaliplatin (DHAX), Gemcitabin + Oxaliplatin (GemOx), Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin/Carboplatin (GDP), Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid (ICE), jeweils ± Rituximab.

- b) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren und für eine HDT nicht infrage kommen:
- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen, sind folgende Komparatoren geeignet: Bendamustin ± Rituximab, Gemcitabin + Oxaliplatin (GemOx) ± Rituximab, Polatuzumab + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR) und Tafasitamab + Lenalidomid.

Mit dem Schreiben vom 01. Juni 2023 hat der G-BA Gilead Sciences über eine Änderung der zVT aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22. Februar 2023 (Aktenzeichen D 3 KR 14/21 R) informiert. Die Konsequenzen des Urteils des Bundessozialgerichts (BSG) im Rahmen der Nutzenbewertung sind aktuell noch in Diskussion [3], so dass die geänderte zVT im vorliegenden Dossier nicht berücksichtigt wird. Folgende zVT benennt der G-BA im Änderungsschreiben [4]:

- a) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die für eine HDT infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
- Induktionstherapie mit MINE (Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid) gefolgt von einer HDT mit ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
- b) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die für eine HDT nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)

- Tafasitamab + Lenalidomid

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

In den aktuellen Leitlinien wird für Patienten mit einem frühen Rezidiv (≤ 12 Monate) eine Therapie mit Axi-Cel oder Liso-Cel empfohlen, für Patienten mit einem späten Rezidiv (>12 Monate) eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit Rituximab gefolgt von einer HDT und ASCT. Da jedoch Axi-Cel als bewertungsgegenständlicher Wirkstoff als zVT ausscheidet und für Liso-Cel aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet (Mai 2023) noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, legt der G-BA in der Beratung die bisherige Standardbehandlung von Patienten in der Indikation (platinbasierte Induktions-Chemotherapie gefolgt von HDT und ASCT oder alloSCT) als zVT fest.

Eine ASCT erfolgt nur nach mindestens partieller Remission nach einer Induktions-Chemotherapie. Eine alloSCT kommt nur für Patienten mit sehr hohem Rezidivrisiko infrage, oder wenn eine ausreichende Stammzellgewinnung zur ASCT nicht möglich war.

Die im Rahmen der Beratung benannten Induktionstherapien entsprechen den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie, die eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem Cluster of Differentiation 20 (CD20)-Antikörper Rituximab vorsieht (z. B. R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin/Carboplatin, R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cytarabin [High-Dose Ara-C] + Cisplatin [Platinol], R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid). Gilead Sciences folgt den Empfehlungen der S3-Leitlinie. Die im Änderungsschreiben zur zVT benannte Induktionstherapie MINE entspricht auch nach Ansicht des G-BA nicht der deutschen Versorgungsrealität und wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt [3].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben im Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Axi-Cel, der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA, dem Änderungsschreiben zur zVT und einer Stellungnahme des G-BA zum Gesetzentwurf der Bundesregierung.

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. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-340. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 08.06.2023 zum Gesetzentwurf der Bundesregierung "Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz –ALBVVG)". 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5503/2023-06-08-PA-AfG_G-BA_Stellungnahme_RegEALBVVG.pdf. [Zugriff am: 21.06.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend des E-Mail-Verkehrs vom 20. April 2023, Beratungsanforderung 2023-B-090-z (2022-B-340). 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Einleitung

Das DLBCL ist eine sehr heterogene, neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems, die mit einem Anteil von 30-40% zu den häufigsten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) bei Erwachsenen zählt [1]. Nach der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) aus dem Jahr 2016 erfolgt die Einteilung der aggressiven B-Zell-Lymphome (B-Cell Lymphoma, BCL) in verschiedene Subtypen über klinische Parameter, histologische Eigenschaften, den Immunphänotyp, die charakteristische Assoziation mit infektiösen Agenzien und genetische Aberrationen [2]. Insbesondere die Unterscheidung zwischen den keimzentrumsartigen B-Zellen (Germinal Center B-Cell [GCB]-Like) und den aktivierten B-Zellen ähnlichen (Activated B-Cell [ABC]-Like) DLBCL anhand der Genexpression und im Hinblick auf die Ähnlichkeit mit der Ursprungszelle gewinnt an Bedeutung [2]. Eine prognostische Rolle spielt darüber hinaus auch die Translokation von MYC, B-Cell Lymphoma-2 (BCL2) und/oder BCL6, die bei 7-10% aller DLBCL auftritt. Lymphome mit diesen Translokationen wurden vormals als Double-Hit- bzw. Triple-Hit-Lymphome bezeichnet und werden nun in die Untergruppe HGBL zusammengefasst [3].

Das DLBCL tritt als häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems überwiegend bei älteren Patienten mit einem Durchschnittsalter im siebten Lebensjahrzehnt auf. Es werden jedoch auch Fälle bei jungen Patienten und selten auch bei Kindern beobachtet. Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen [1].

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des DLBCL ist noch unklar. Meist entsteht ein DLBCL de novo, also ohne klinisch erkennbaren Vorlauf. In manchen Fällen kann es jedoch nach einer Progression (oder Transformation) eines klinisch weniger aggressiven Lymphoms wie z. B. der chronischen lymphatischen Leukämie, eines follikulären Lymphoms, eines Marginalzonen-Lymphoms oder eines Hodgkin-Lymphoms zur Entwicklung eines DLBCL kommen [4]. Die Gruppe der DLBCL ist morphologisch und molekulargenetisch sehr heterogen.

Personen mit einer angeborenen oder erworbenen Immunschwäche besitzen ein erhöhtes Risiko, ein DLBCL zu entwickeln. Ein signifikanter Zusammenhang besteht hier u. a. zum

Wiskott-Aldrich-Syndrom, dem variablen Immundefektsyndrom (Common Variable Immunodeficiency, CVID), dem schweren kombinierten Immundefekt (Severe Combined Immunodeficiency, SCID) und dem erworbenen Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS). Gleiches gilt für Patienten, die nach einer Organtransplantation oder Transplantation hämatologischer Stammzellen sowie aufgrund einer Autoimmunerkrankung, wie beispielsweise einer rheumatoiden Arthritis (RA) oder eines systematischen Lupus erythematoses (SLE), eine immunsuppressive Therapie erhalten. Als weitere Risikofaktoren gelten Ultraviolettstrahlung (UV), Pestizide und Haarfärbemittel [5]. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus sind mit dem Auftreten eines DLBCL assoziiert, werden aber nicht als ursächlich betrachtet [4].

Symptomatik und Diagnostik

Eine sichere Diagnose ist Voraussetzung für die Wahl der geeigneten Therapie und wird beim DLBCL u. a. anhand der Untersuchung einer ausreichend großen Gewebeprobe gestellt. Auf eine konventionelle histologische Betrachtung der Biopsie folgen anspruchsvolle immunhistochemische, zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen, deren Ergebnisse durch erfahrene Hämatopathologen beurteilt werden müssen. Im Falle eines Rezidivs sollte eine Rebiopsie erfolgen [6, 7].

Routinemäßig werden ein Blutbild mit Differentialblutbild sowie klinisch-chemische Untersuchungen zur Abschätzung der Leber- (Bilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transferase) und Nierenfunktion (Kreatinin) durchgeführt. Zusätzlich wird die Lactatdehydrogenase (LDH) im Serum untersucht [6].

Eine Bildgebung mittels Computertomografie (CT) von Hals, Thorax und Abdomen oder auch mittels Magnetresonanztomografie (MRT) dient der Ausbreitungsdiagnostik. Ein Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie (PET/CT)-Scan gibt Auskunft über stoffwechselaktive Regionen und erlaubt einen Vergleich mit dem PET/CT-Scan am Ende der Therapie zur erneuten Stadienbestimmung (Restaging) [8].

Erste Anzeichen eines DLBCL können Schwellungen im Nacken, in der Achselhöhle oder in der Leistengegend sein. Prinzipiell sind der Befall jeder Lymphknotenregion und ein Befall aller extranodalen Strukturen des menschlichen Körpers möglich. Dementsprechend kann die klinische (Erst-)Symptomatik sehr unterschiedlich sein. Systemische Symptome sind beispielsweise Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber [1], die unter der Bezeichnung B-Symptome zusammengefasst werden.

Bei bis zu 40% der Patienten präsentiert sich die Erkrankung extranodal. Die häufigste extranodale Stelle ist der Gastrointestinaltrakt [1].

Stadieneinteilung

Für die Stadieneinteilung maligner Lymphome wird die Ann-Arbor-Klassifikation verwendet, die vier Stadien unterscheidet (Tabelle 3-1). Dabei wird sowohl die Zahl der betroffenen Lymphknotenregionen als auch deren Lokalisation über- oder unterhalb des Zwerchfells

berücksichtigt. Zusätzlich gibt die Unterteilung in A- und B-Kategorie Aufschluss über das Auftreten von Allgemeinsymptomen (B-Symptomatik) [6]. Eine Übersicht über die verschiedenen Lymphknotenregionen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann-Arbor

Stadium I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
Stadium I_E	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion mit Wachstum in extranodales Gewebe (per continuitatem) oder Vorliegen eines einzigen primär extranodal lokalisierten Herdes
Stadium II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium II_E	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells mit Einwachsen in extranodales Gewebe (per continuitatem)
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium III_E	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells mit Einwachsen (per continuitatem) in extranodales Gewebe
Stadium IV	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe: mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation, diffuse Infiltration eines gesamten Organs, gleichzeitiges Vorliegen eines primär extranodal gelegenen Herdes und zusätzlicher nodaler Befälle oder aus nodalen Herden per continuitatem eingewachsener extranodaler Manifestationen oder eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks
Suffix S	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten)
Zusatz A	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome
Zusatz B	Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome: Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38 °C, nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel, nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten
Quelle: [6]	

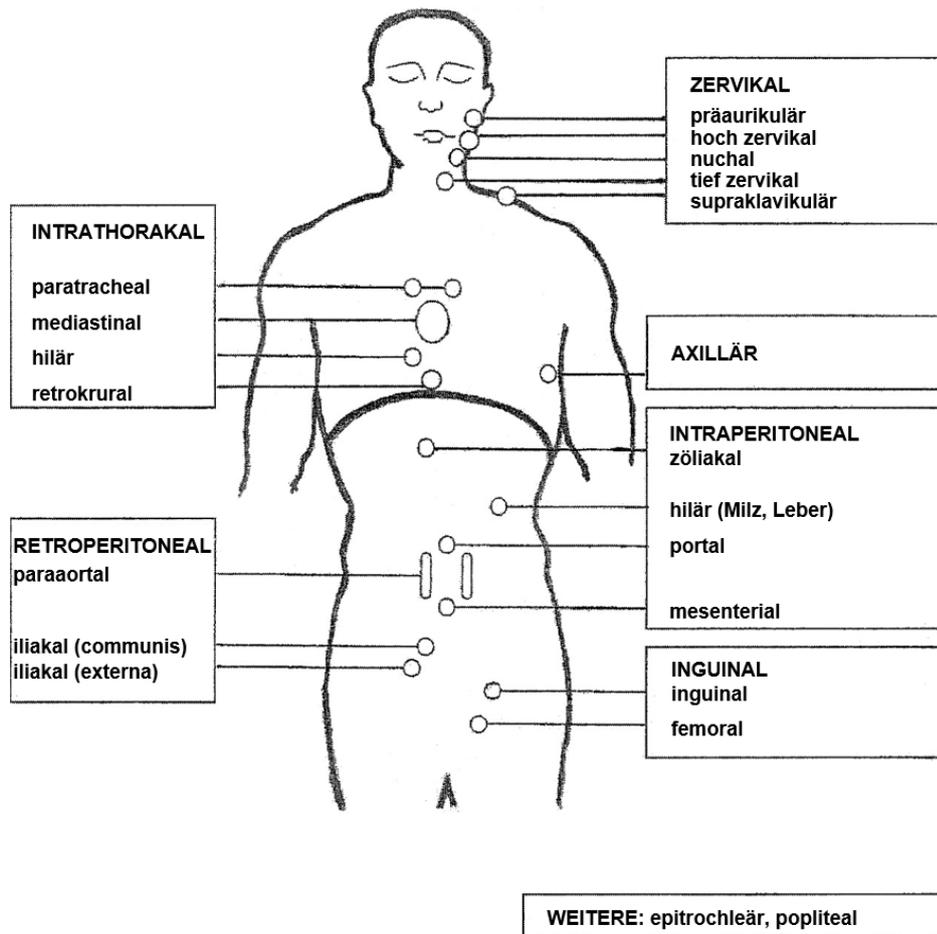


Abbildung 1: Lymphknotenregionen

Quelle: [6]

Prognostische Faktoren und Prognose

Um die Prognose von Patienten mit NHL besser einschätzen zu können, wurde der Internationale Prognostische Index (IPI) entwickelt. Dabei wurden fünf unabhängige prognosebestimmende Faktoren identifiziert, die einen Einfluss auf das Überleben bei aggressivem NHL zeigten:

- Alter (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre)
- Stadium nach Ann-Arbor-Klassifikation (I, II vs. III, IV)
- Extranodale Manifestationen (0-1 vs. ≥ 2)
- Serum-LDH (\leq obere Normgrenze vs. $>$ obere Normgrenze)
- Allgemeinzustand: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0-1 vs. 2-5)

Für jeden Risikofaktor wird ein Punkt vergeben. Der IPI-Wert kann also zwischen 0 und 5 betragen. Daraus lassen sich vier Risikogruppen ableiten: niedriges Risiko (0 oder 1 Punkt),

niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4 oder 5 Punkte) [9].

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ zählt weitere fünf vom IPI unabhängige Risikofaktoren auf, jedoch sind diese international nicht allgemein akzeptiert. Dazu gehören ein großzelliger (konkordanter) Knochenmarksbefall, sehr große Lymphommanifestationen („Bulk“ $\geq 7,5$ cm) sowie das Vorliegen der immunoblastischen Variante. Zudem haben Patienten mit einem HGBL, das eine MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokation aufweist, eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Umlagerungen [6, 10, 11]. Immunhistochemisch definierte Lymphome des GCB-Subtyps haben eine bessere Prognose im Vergleich zu den Lymphomen des ABC-Subtyps [11].

Derzeit beträgt das 5-Jahres-Überleben für DLBCL-Patienten nach Erstlinientherapie mit Rituximab und Polychemotherapie (R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin] + Vincristin [Oncovin[®]] + Predniso[lo]n) 60-70% [1]. Ziepert et al. bestätigen die Gültigkeit der prognostischen Faktoren bei der Therapie mit R-CHOP und zeigen die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Patienten mit niedrigem sowie hohem prognostischem Faktor [12]. Insbesondere für ältere Patienten und junge Hochrisikopatienten bleiben die Ergebnisse im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben ungünstig [13, 14].

Für Patienten mit rezidiertem und refraktärem DLBCL hat sich die Prognose mit der Zulassung der chimären Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapien deutlich verbessert. Bis zu diesem Zeitpunkt stellte die Behandlung dieser Patienten eine große Herausforderung mit im Vergleich zur Erstlinie deutlich schlechteren Behandlungsergebnissen dar. Für Patienten mit rezidiertem und refraktärem DLBCL sind die Behandlungsergebnisse deutlich schlechter. Nach R-CHOP in der Erstlinientherapie und Vorliegen eines frühen Rezidivs betrug das 3-Jahres-Überleben, bezogen auf das ereignisfreie Überleben (Event-Free Survival, EFS), weniger als 30% [15]. Laut einem Bericht von Crump et al. lag das mediane Gesamtüberleben bei 6,3 Monaten für Patienten mit refraktärem DLBCL. Nach erfolgter Induktions-Chemotherapie leben nach zwei Jahren noch 20% der Patienten [16]. Die Therapie des rezidierten/refraktären (r/r) DLBCL hat in den letzten Jahren mit den CAR-T-Zell-Therapien sowie der Zulassung von Polatuzumab Vedotin und Tafasitamab wesentliche Neuzulassungen erfahren, welche zusätzlich zur etablierten konventionellen Chemotherapie zur Verfügung stehen und in den hier beschriebenen Angaben zur Prognose noch nicht abgebildet sind.

Charakterisierung der Zielpopulation

Axi-Cel wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems, die unbehandelt tödlich verläuft. Für Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung und solche, die innerhalb eines Jahres nach Erstbehandlung ein Rezidiv erleiden, besteht aufgrund ihrer schlechten Prognose ein hoher Bedarf an wirkungsvollen Therapien.

Therapiemöglichkeiten

Patienten mit DLBCL werden gemäß den deutschen und internationalen Leitlinien in kurativer Intention mit R-CHOP oder abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten mit einem R-CHOP-ähnlichen Protokoll als Erstlinientherapie behandelt [6, 7, 11]. Im Rahmen dieser Immunchemotherapie liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben über alle Untergruppen hinweg bei 60-70% [1], wobei eine signifikante Verbesserung der Behandlungsergebnisse auf die Hinzunahme des gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpers Rituximab zurückzuführen ist [17]. Für Patienten in hohem Alter (>80 Jahre), mit kardialer Komorbidität oder einem schlechten körperlichen Allgemeinzustand sollten allerdings Dosisreduzierungen (R-miniCHOP-Protokoll) oder auch der Austausch von Doxorubicin gegen Gemcitabin im Therapieregime erwogen werden [18, 19]. Bestrahlungen finden in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere nach individueller Risikoabwägung meist nur noch in Form einer „Involved Site“ Bestrahlung der anatomischen Region des Initialbefalls statt [6].

Nach Versagen der Erstlinientherapie steht für Patienten ohne therapielimitierende Komorbiditäten die kurative Therapieoption einer konsolidierenden HDT mit anschließender ASCT zur Verfügung. Empfohlen wird diese Therapie in der Regel jungen Patienten (<60 Jahre), sofern das Rezidiv spät auftritt (>12 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie) und auf die Induktions-Chemotherapie anspricht [6, 7]. Die empfohlene Induktions-Chemotherapie der deutschen Leitlinien umfasst zwei bis drei Zyklen eines intensiven platinhaltigen Protokolls in Kombination mit Rituximab, wie beispielsweise R-DHAP, R-ICE oder R-GDP. Für die konsolidierende HDT wird meist das BEAM (Carmustin [BCNU] + Etoposid + Cytarabin + Melphalan)-Protokoll verwendet [6, 7, 20].

Für Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie sind die Aussichten auf einen Behandlungserfolg durch eine ASCT schlecht. Ihnen wird sowohl nach der europäischen Leitlinie als auch nach der Leitlinie der DGHO eine alloSCT empfohlen [6, 11]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt dieser Patientengruppe bereits eine CAR-T-Zell-Therapie mit Axi-Cel oder Liso-Cel [7].

Für Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität(en) für eine HDT mit anschließender ASCT oder alloSCT nicht infrage kommen oder diese nicht erhalten möchten, wird eine Therapie mit Rituximab und Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (Pola-BR) [6, 7, 21] oder eine Therapie mit dem humanisierten und Fc-modifizierten Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid empfohlen [7, 22, 23].

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Patienten, die nicht für eine HDT mit anschließender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (Haematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT) infrage kommen, besteht in der Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapie-Protokoll, wie R-GemOx (Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin) [7].

Die Verfolgung eines kurativen Therapiekonzepts bei diesen Patienten erscheint insbesondere dann erfolgversprechend, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht [6]. Alternativ kann für die Patienten auch ein Einschluss in eine klinische Studie erwogen werden [11].

Limitationen der Therapien

Viele Wirkstoffe, die in den etablierten systemischen antineoplastischen Therapien des DLBCL zur Anwendung kommen, weisen eine hohe Toxizität auf, sind oftmals nicht für das Anwendungsgebiet zugelassen und besitzen darüber hinaus im Rezidiv keine ausreichende Wirksamkeit. Doxorubicin zeigt, wie andere Anthrazykline auch, kumulative kardiotoxische Effekte, die sowohl akuter als auch chronischer Form sein können [24]. Für Etoposid wird eine kumulative Toxizität in Bezug auf sekundäre Leukämien diskutiert [25]. Zudem können die eingesetzten Chemotherapeutika zu Infertilität führen, sodass die Patienten vor Behandlungsbeginn über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden sollten [6, 11].

Durch die Hinzunahme von Rituximab zum Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n (CHOP)-Protokoll konnte eine erhebliche Steigerung der Ansprechrate und somit eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) erzielt werden [17]. Allerdings zeigt die CD20-gerichtete Therapie keine Wirkung in Tumoren, die keine CD20-Expression besitzen oder diese im Verlauf der Rituximab-Behandlung verloren haben. Letzteres geht zudem mit einem aggressiveren klinischen Verlauf einher, da diese DLBCL nicht nur eine Resistenz gegenüber einer Rituximab-Behandlung entwickelt haben, sondern auch ein schlechteres Ansprechen auf konventionelle Induktions-Chemotherapien zeigen [26].

Der Wirkstoff Polatuzumab Vedotin ist seit Januar 2020 zugelassen und wird in Kombination mit Rituximab und Bendamustin verabreicht. In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Bendamustin neben einer erhöhten Infektionsrate auch zu einer verringerten Anzahl von CD4+ T-Zellen führen kann [27, 28]. Im Hinblick auf mögliche Folgetherapien, wie z. B. CAR-T-Zell-Therapien, sollte der Einsatz von Bendamustin sorgfältig abgewogen werden, um deren Erfolg nicht zu gefährden [7, 29].

Die alloSCT zählt bei Patienten mit r/r DLBCL bislang zu den kurativen Therapieansätzen. Das Verfahren ist allerdings für die meisten Patienten aufgrund hohen Alters, refraktärer Erkrankung oder erhöhter kumulativer Toxizität durch vorhergehende Chemotherapien keine Therapieoption. Darüber hinaus fehlen oftmals geeignete Spender und die Therapie birgt weiterhin hohe Risiken [30]. Eine schwerwiegende Nebenwirkung der alloSCT ist die Graft-Versus-Host-Disease (GVHD), welche die häufigste Ursache für die behandlungsbedingte Mortalität (Treatment-Related Mortality, TRM) darstellt [31]. Die akute GVHD (aGVHD) ist eine systemische, entzündliche Erkrankung, die bei 30-60% der Patienten auftritt und ursächlich für 15-30% der Todesfälle bei alloSCT ist [32]. Die chronische GVHD (cGVHD) ist eine protraumatisierte einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers. Sie tritt bei ca. 50% der Patienten und in der Regel erstmalig nach 2-18 Monaten auf. Die cGVHD ist für ca. 25% der Todesfälle nach einer alloSCT verantwortlich [33].

Therapeutischer Bedarf

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 [17, 20, 34]. Die Patienten mit r/r DLBCL besitzen eine schlechte Prognose, da die Auswahl an weiteren Therapiemöglichkeiten begrenzt ist und die ASCT als Standardtherapie in der Zweitlinie nur bei 10% der Patienten eine Heilung bewirkt [35]. Entsprechend sind diese Patienten physisch und psychisch extrem belastet: Sie werden in sehr kurzer Zeit stark eingreifenden und nebenwirkungsreichen Therapien unterzogen und sehen sich darüber hinaus mit einer schlechten Aussicht auf einen Therapieerfolg konfrontiert.

Während DLBCL-Patienten mit einem kurativen Therapiekonzept in der Erstlinie ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 70% aufweisen und somit durchaus gute Überlebenschancen haben [1], stellen r/r aggressive B-Zell-Lymphome mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr weiterhin eine große Herausforderung dar [15, 16, 36]. Für den kurativen Therapieansatz einer ASCT in der Zweitlinie mit vorangehender intensiver Induktions-Chemotherapie und konsolidierender HDT qualifizieren sich nur etwa die Hälfte der Patienten mit r/r DLBCL [34, 35]. Die andere Hälfte wird aufgrund hohen Alters, Komorbiditäten oder eines allgemein schlechten körperlichen Zustands als ungeeignet eingestuft. Ihnen bleibt im Folgenden die erneute Behandlung mit einer Immunchemotherapie, der Wechsel in ein palliatives Therapiekonzept oder der Einschluss in eine klinische Studie, um von experimentellen Therapien zu profitieren [6, 11]. Auf diese Optionen fallen letztendlich leider auch viele Patienten zurück, die sich ursprünglich für eine ASCT qualifiziert haben. Etwa die Hälfte von ihnen spricht ungenügend auf die Induktions-Chemotherapie an, oder es gibt andere Gründe, die gegen eine ASCT sprechen. So wird nur bei ca. 50% aller Patienten, die für eine HDT infrage kommen, tatsächlich eine Stammzelltransplantation durchgeführt [20, 37]. Nur etwa 21% dieser Patienten profitieren nachhaltig von einer ASCT in der Zweitlinie [20]. Der Nutzen dieser Therapie ist somit in der heutigen Zeit verglichen mit der Prä-Rituximab-Ära, in der die Heilungsrate nach ASCT noch 50% betrug, deutlich weniger ausgeprägt [38].

Eine alloSCT wird in der Zweitlinie aufgrund der mit ihr assoziierten, unverändert hohen Morbidität und Mortalität nur bei sehr jungen Patienten, die chemorefraktär sind, oder innerhalb kürzester Zeit (<12 Monate) ein Rezidiv erleiden, in Erwägung gezogen [6, 30].

Da die meisten Patienten mit r/r DLBCL für eine HSCT nicht infrage kommen, besteht hier ein sehr hoher Bedarf an alternativen Therapien, die auf eine Heilung abzielen. Insbesondere Patienten, deren Erkrankung chemorefraktär ist oder die innerhalb eines Jahres nach Erstbehandlung ein Rezidiv erleiden, besitzen aktuell aufgrund eines Mangels an wirksamen Behandlungsmöglichkeiten eine besonders schlechte Prognose [37]. Diesen besonderen Bedarf adressieren auch 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 [6, 7].

Mit Zulassung der CAR-T-Zell-Therapien können diesen Patienten Therapieoptionen angeboten werden, die nicht nur die Möglichkeit einer potenziell kurativen Behandlung bieten, sondern auch die Toxizitäten der über mehrere Zyklen verabreichten Chemotherapien begrenzen.

Bedarfsdeckung durch Axi-Cel

Mit Axi-Cel steht seit 2018 eine kurative CAR-T-Immuntherapie zur Verfügung, die anders als Rituximab nicht auf CD20, sondern auf das ebenfalls in B-Zellen exprimierte Transmembranprotein CD19 abzielt. Die Expression von CD19 beginnt im Vergleich zu CD20 schon früher in der B-Zell-Reifung und bleibt in reifen B-Zellen und in den meisten B-Zell-Malignomen erhalten [39, 40]. CD19 ist zudem besonders im Hinblick auf Patienten, deren Tumore die CD20-Expression im Laufe der Rituximab-Behandlung verloren haben, ein vielversprechender Angriffspunkt.

Axi-Cel ist seit 2018 für die Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, zugelassen [41]. In der Zulassungsstudie ZUMA-1 zeigten 83% der eingeschlossenen Patienten mit r/r DLBCL ein Ansprechen auf die CAR-T-Therapie und 58% wiesen ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 43%, was eine bisher nie dagewesene Verbesserung der Prognose für diese Patienten darstellt [42]. Nach der Zulassung erhobene Daten aus der Praxis bestätigten darüber hinaus die Ergebnisse der klinischen Studie [43]. Als genmodifizierte zelluläre Behandlung haben die CAR-T-Zellen mittlerweile Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden und Axi-Cel wird erfolgreich zur Behandlung von r/r DLBCL Patienten in der Drittlinie eingesetzt [6, 7].

Die Daten aus der nun vorliegenden randomisierten kontrollierten Phase III-Studie ZUMA-7 zeigen eine deutlich bessere Wirksamkeit von Axi-Cel im direkten Vergleich zur Standardtherapie in der Zweitlinie. So erreichten Patienten unter Axi-Cel mit einer um den Faktor 2,5 höheren Wahrscheinlichkeit ein 2-Jahres-Überleben, ohne dass ein Fortschreiten der Erkrankung erkennbar oder eine zusätzliche Therapie erforderlich wurde. Auch die Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) von Axi-Cel war mit 83% zu 50% der ASCT

deutlich überlegen [42]. Axi-Cel ist somit seit mehr als zwei Jahrzehnten die erste DLBCL-Therapie, die den Behandlungsstandard übertrifft [42, 44, 45].

Durch das Vorziehen der CAR-T-Therapie in die Zweitlinie ergeben sich für die Patienten mit r/r DLBCL zudem weitere Vorteile. Da die Chemosensitivität eines Rezidivs im Vorfeld einer ASCT nicht abgeschätzt werden kann, erhalten auch diejenigen Patienten eine intensive Induktions-Chemotherapie, die letztlich aufgrund eines zu schlechten Ansprechens nicht transplantiert werden können. Durch die CAR-T-Therapie kann diesen Patienten die Belastung dieser unnötigen Chemotherapie erspart werden und sie erhalten darüber hinaus schneller Zugang zu einer wirkungsvollen Therapie. Dies gilt auch für Patienten, die sich initial für eine ASCT qualifiziert haben, diese aus verschiedenen Gründen aber letztendlich nicht erhalten [42]. Die frühe Anwendung von CAR-T-Zellen reduziert aber nicht nur das Risiko einer klinischen Verschlechterung durch Verkürzung der Therapiedauer sondern mindert auch mögliche negative Effekte vorangehender Therapien auf die Fitness der CAR-T-Zellen [46].

Ein weiterer Vorteil der Behandlung mit Axi-Cel besteht darin, dass es einmalig infundiert wird, während die Gabe von Chemotherapeutika mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden ist. Daraus ergibt sich eine insgesamt größere Gesamtbelastung durch die Behandlung selbst, weil viele Chemotherapeutika eine hohe Toxizität aufweisen. Auch die Axi-Cel-Behandlung kann mit einer nicht unerheblichen Belastung der Patienten verbunden sein. Diese ist aber vergleichsweise von kurzer Dauer und kann durch die engmaschige Betreuung der Patienten in spezialisierten Zentren gut kontrolliert werden [30, 47].

Durch die hohe Wirksamkeit und das sehr gute Ansprechen der Patienten ist die Immuntherapie mit CAR-T-Zellen in der Lage, die aktuelle Therapielandschaft zu revolutionieren. Für einen Paradigmenwechsel im Umgang mit r/r DLBCL spricht dabei neben einer deutlich verbesserten Prognose von r/r DLBCL Patienten auch der Umstand, dass die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen nicht vom molekularen Profil des Tumors abhängig zu sein scheint [30]. So können von der CAR-T-Therapie auch Patienten mit besonders aggressiven Tumoren vom ABC-Typ oder mit HGBL profitieren, die auf konventionelle Therapien deutlich schlechter ansprechen [38].

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass für die Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL in der Zweitlinie ein hoher Bedarf an wirksamen und kurativen Therapieoptionen besteht. Bedingt ist dies vor allem durch das schlechte Ansprechen vieler r/r DLBCL-Patienten auf die Induktions-Chemotherapie und die daraus resultierende Tatsache, dass nur ein Bruchteil aller Patienten Zugang zur einzigen kurativen Therapieoption in der Zweitlinie erhält. Axi-Cel erweitert als CAR-T-Zell-Therapie die Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit r/r DLBCL und ist in der Lage diese Lücke zu schließen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz

pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das r/r DLBCL ist eine aggressive, onkologische Erkrankung, bei der das mediane Überleben weniger als ein Jahr beträgt [16, 37]. Die Orphanet-Berichtsreihe gibt auf Basis der Mittelwerte europäischer Daten für das DLBCL eine geschätzte Prävalenz von 43 pro 100.000 Personen an [48]. Aufgrund der kurzen Überlebenszeit wird im Folgenden nur auf die Inzidenz eingegangen und diese auch für die nachfolgende Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unter Abschnitt 3.2.4 verwendet.

Für die Herleitung der Gesamtinzidenz werden die Neuerkrankungsraten von Patienten mit DLBCL zugrunde gelegt, welche mittels einer Handsuche identifiziert wurden.

Herleitung der Inzidenz des DLBCL

Die Autoren Sant et al. berichteten 2010 Inzidenzraten aus dem HAEMACARE-Projekt auf Basis registrierter Neuerkrankungen in 44 europäischen Krebsregistern in den Jahren 2000-2002 (aus Deutschland war hierbei nur das Krebsregister Saarland vertreten) [49]. In diesem Bericht wurden Zahlen zu „diffusen B-Zell-Lymphomen“ angegeben, die innerhalb dieser Gruppe herangezogenen internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)-O-3-Codes können jedoch überwiegend dem DLBCL zugeordnet werden. Abzugrenzen ist allerdings das mit erfasste primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) (ICD-O-3 9679, ICD-10 C85.2). Sofern nicht weiter differenziert, entfallen etwa 10% der als DLBCL erfassten Erkrankungen auf das PMBCL [50, 51]. Während die angegebene rohe Inzidenzrate des „diffusen B-Zell-Lymphoms“ im HAEMACARE-Projekt 3,81 pro 100.000 Personen beträgt, wurde für Zentraleuropa eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 4,68 pro 100.000 Personen berichtet. Unter Anwendung der altersstandardisierten Rate auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Personen (Stand: 31. Dezember 2021) und abzüglich 10% an PMBCL-Fällen, lässt sich eine jährliche Inzidenz für das DLBCL in Deutschland von 3.506 Fällen berechnen [52, 53].

Vergleichsweise höhere Inzidenzraten wurden von Smith et al. 2015 aus dem Haematological Malignancy Research Network (HMRN) in Großbritannien veröffentlicht [54]. Die für Europa altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate für das DLBCL auf Basis der Jahre 2004-2012 beträgt hier 6,60 pro 100.000 Personen (bei einer rohen Inzidenzrate von 8,31 pro 100.000 Personen). Laut eines vorangegangenen Berichts von 2011 aus dem HMRN, in dem auf Basis der Jahre 2004-2009 die altersstandardisierte Inzidenzrate für DLBCL noch 6,30 pro

100.000 Personen betrug, umfassten die für die Erfassung des DLBCL eingeschlossenen ICD-O-3-Codes auch das PMBCL (Supporting Information [55]). Unter Anwendung der Inzidenzrate von 6,60 pro 100.000 Personen auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Personen und abzüglich 10% der an einem PMBCL erkrankten Personen, lässt sich eine Inzidenz für das DLBCL in Deutschland von 4.944 Fällen berechnen [52, 53]. Die höheren Inzidenzraten aus dem HMRN im Vergleich zum HAEMACARE-Projekt sind gemäß der Autoren möglicherweise durch die relativ hohe Rate an unbekanntem lymphatischen Neoplasien in der HAEMACARE-Erhebung zu erklären, was die Problematik der retrospektiven Anwendung aktueller WHO-Klassifikationen aufzeige [55].

Die Krebsregister von Nordrhein-Westfalen (NRW), Niedersachsen, Bremen und Hamburg erlauben als einzige deutsche Register eine Datenbankabfrage nach altersstandardisierten Inzidenzraten für Frauen und Männer spezifisch nach der DLBCL-Entität (ICD-10-Code C83.3) [56-59]. Auf Basis dieser Register lassen sich unter der Verwendung der aktuellsten verfügbaren Berichtsjahre sowie unter Einbezug der deutschen Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Personen für das DLBCL 3.371-4.453 Neuerkrankungen jährlich berechnen. Für die Herleitung der Inzidenz des DLBCL in Deutschland werden im Folgenden nur die Daten der deutschen Krebsregister herangezogen, die sich in das europäische Gesamtbild des HAEMACARE-Projekts und des HMRN einfügen und spezifischer das DLBCL abbilden (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Jährliche Inzidenzzahlen für das DLBCL

Quelle	Zeitraum	Inzidenz	
		pro 100.000 ^a	Anzahl
Landeskrebsregister NRW [59]	2019	4,60	3.829 ^b
Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen [58]	2019	4,05	3.371 ^b
Bremer Krebsregister [56]	2019	5,05	4.203 ^b
Hamburgisches Krebsregister [57]	2019	5,35	4.453 ^b
Gesamtspanne		3.371-4.453	
a: Altersstandardisiert für Europa			
b: Unter Anwendung der Inzidenzrate auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Personen (Stand: 31. Dezember 2021) [53]			
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); NRW: Nordrhein-Westfalen			

Erwachsene Patienten mit DLBCL

Aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 geht hervor, dass 30.830 von 30.948 Männern und Frauen mit einer Diagnose nach ICD-10-Code C83.3 18 Jahre oder älter waren [60]. Demnach wird angenommen, dass 99,6% der Patienten mit DLBCL erwachsen sind. Dabei ergibt sich eine Anzahl von jährlich 3.358-4.436 erwachsenen Patienten, die an einem DLBCL erkranken. Die Tabelle 3-3 fasst die Herleitung der Inzidenz zusammen.

Tabelle 3-3: Herleitung der jährlichen Inzidenz des DLBCL bei erwachsenen Patienten

Parameter	Wert		Quelle
Deutsche Gesamtbevölkerung ^a	83.237.124		[53]
Inzidenz DLBCL	Min 4,05 pro 100.000	Max 5,35 pro 100.000	[56-59]
Anzahl Neuerkrankungen insgesamt	3.371-4.453		[52]
Anteil erwachsene Patienten	99,6%		[60]
Erwachsene Patienten mit DLBCL	3.358-4.436		[52]
a: Stand 31. Dezember 2021 DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); Max: Maximum; Min: Minimum			

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

Das Robert Koch-Institut (RKI) berichtet eine deutlich gestiegene altersstandardisierte Erkrankungsrate für NHL. Diese sei gemäß RKI jedoch vor dem Hintergrund veränderter Diagnosekriterien zu sehen, da die chronisch lymphatischen Leukämien inzwischen häufig zu den niedrig malignen NHL gezählt werden. Das RKI nennt jedoch keine konkreten Zahlen für das DLBCL [61]. Daher liegen keine Daten hinsichtlich der Veränderung der Prävalenz des aggressiven NHL-Subtyps DLBCL in Deutschland vor. Weitere publizierte Angaben zur Entwicklung der Patientenzahlen für NHL lassen sich aufgrund der zum Teil vorhandenen Heterogenität nicht auf alle Subtypen gleichermaßen anwenden. Insgesamt kann jedoch von einer Zunahme der Inzidenz ausgegangen werden.

Anhand der Daten zur Inzidenz der letzten Jahre aus den Krebsregistern NRW, Niedersachsen, Bremen und Hamburg lässt sich durch lineare Extrapolation die Inzidenzrate für die nächsten fünf Jahre schätzen. Mittels dieser Schätzung und der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl (Variante G2-L2-W2) lassen sich die folgenden Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2024-2028 berechnen (Tabelle 3-4):

Tabelle 3-4: Inzidenz des DLBCL in Deutschland 2023 bis 2027

Jahr	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 ^a	Altersstandardisierte Inzidenzrate je 100.000 Personen ^b	Inzidenz (Fallzahl) ^b
2024	83.682	5,5	4.603
2025	83.674	5,6	4.686
2026	83.631	5,7	4.767
2027	83.575	5,8	4.847
2028	83.508	5,9	4.927

a: 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G2-L2-W2 [62]
b: Eigene Berechnung unter Annahme einer steigenden Inzidenz
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)

Die Veränderung der 5-Jahres-Prävalenz spielt bei Patienten im Anwendungsgebiet von Axi-Cel nur eine untergeordnete Rolle, da das mediane Überleben bei weniger als einem Jahr liegt [16]. Es wird angenommen, dass eine erhöhte Inzidenz zu einer ebenso erhöhten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation führt, da die prozentualen Verhältnisse für das Versagen der Erstlinientherapie unverändert bleiben.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-5: 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)
Axicabtagen-Ciloleucel	<p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen 427-867</p> <p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind 305-619</p> <p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind 122-248</p>	<p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen 376-763</p> <p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind 269-545</p> <p>Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind 108-218</p>
<p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Axi-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind [41].

Die Zielpopulation von Axi-Cel wird nicht weiter nach dem Alter der Patienten eingeschränkt. Zwar ist der deutschen Leitlinie der DGHO eine gesonderte Betrachtung sehr alter Patienten in einem Alter von >80 Jahren zu entnehmen, die für diese Patienten nach Versagen der ersten Therapielinie häufig nur noch eine palliative Versorgung vorsieht. Jedoch sieht das zugelassene Anwendungsgebiet von Axi-Cel für erwachsene Patienten keine weitere Altersbeschränkung vor, was auch in der DGHO-Leitlinie entsprechend vermerkt ist [6, 41]. Zudem wird die Entscheidung, einem Patienten verfügbare (Standard-)Therapien alleine aufgrund seines Alters vorzuenthalten, kritisch gesehen, zumal gerade bei verstorbenen Patienten mit DLBCL bzw. NHL >80 Jahre die Todesursache überwiegend mit einer Progression des Lymphoms in Verbindung steht, was mehr auf eine unzureichende Versorgung dieser Patienten als auf eine zu intensive Therapie hinweist [19, 63, 64]. Die Annahme, dass eine solche Einschränkung nach Alter in der klinischen Praxis umgesetzt wird, kann somit nicht getroffen werden.

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt, basierend auf der unter Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Anzahl von 3.358-4.436 neuerkrankten erwachsenen Patienten mit DLBCL, in mehreren Schritten, welche im Folgenden dargestellt werden.

Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL mit Versagen der Erstlinientherapie

Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien zur Behandlung des DLBCL ist eine Behandlung mit R-CHOP-Standardtherapie in der Erstlinie [6, 7, 11]. Derzeit werden somit zwischen 55% und 70% der DLBCL-Patienten im Zuge ihrer Erstlinientherapie geheilt [1, 65]. Bei 30-45% der Patienten kommt es jedoch zu einem Rezidiv oder Refraktärität. Angewandt auf eine Inzidenz von 3.358-4.436 ergeben sich daraus 1.007-1.996 erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Erstlinientherapie.

Für sehr alte Patienten in einem Alter von >80 Jahren werden in der deutschen Leitlinie alternative, im Vergleich zu R-CHOP weniger intensive, Behandlungsprotokolle für eine Erstlinientherapie empfohlen, um das erhöhte Risiko einer R-CHOP-Therapie aufgrund vermehrt auftretender Komorbiditäten der Patienten zu berücksichtigen [6]. Es kann jedoch nicht angenommen werden, dass eine solche Einschränkung in der klinischen Praxis vollständig umgesetzt wird. Erhebungen außerhalb Deutschlands zeigen, dass sehr alte Patienten mit DLBCL trotz entsprechender Leitlinienempfehlungen durchaus mit der Standardtherapie ohne Dosisreduktion behandelt werden [64, 66-68]. Im Allgemeinen fehlt es an Evidenz zur Wirksamkeit von R-CHOP in Patienten mit DLBCL, die älter als 80 Jahre sind, da diese häufig nicht in klinischen Studien eingeschlossen werden [69]. Generell wird jedoch die Entscheidung, einem Patienten verfügbare (Standard-) Therapien alleine aufgrund seines Alters vorzuenthalten, kritisch gesehen; idealerweise sollte eine individuelle Therapieentscheidung

auf Basis des Gesundheitszustandes eines Patienten unabhängig von seinem Alter erfolgen [63, 64, 70-73].

Die in der DGHO-Leitlinie für sehr alte Patienten >80 Jahre empfohlene Therapie ist das R-miniCHOP-Protokoll (das eine reduzierte CHOP-Dosierung bei konventioneller Rituximab-Dosis vorsieht) sowie eine Kombination aus Rituximab und Bendamustin (R-Bendamustin) [6]. Evidenz zur Wirksamkeit dieser alternativen Therapien in dieser Patientenpopulation ist jedoch nur begrenzt verfügbar [66]. Eine Phase II-Studie mit R-Bendamustin in Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen im Alter von 80-95 Jahren schloss insgesamt nur 11 Patienten mit DLBCL ein [74]. Eine weitere Phase II-Studie mit R-Bendamustin untersuchte 45 Patienten mit DLBCL, die zwar mittels Comprehensive Geriatric Assessment als „gebrechlich“ eingestuft wurden, jedoch in einem Alter von 71-89 Jahren waren [75]. Ergebnisse einer Phase II-Studie mit R-miniCHOP bei Patienten mit DLBCL in einem Alter >80 Jahre deuten darauf hin, dass die Raten bezüglich Refraktärität und Rezidiven nicht wesentlich von der hier herangezogenen Spanne für eine Erstlinientherapie mit R-CHOP abweichen: 17% der Patienten wiesen nur ein partielles Ansprechen, eine stabile Erkrankung oder eine Progression der Erkrankung auf, 21% erlitten ein Rezidiv oder verstarben [19].

Weiterhin geht aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 hervor, dass der Anteil der erwachsenen Männer und Frauen mit DLBCL, die ≥ 80 Jahre alt sind, 24,3% beträgt [52, 60]. Insbesondere aufgrund der begrenzten Datenlage für diese Patientengruppe, auf deren Basis keine belastbaren Annahmen zur Wirksamkeit einer Erstlinientherapie getroffen werden können, und ihrem geringen Anteil an der Zielpopulation wird darauf verzichtet, diese Patientengruppe gesondert zu betrachten.

Um die Sterblichkeit der Patienten während bzw. nach der Erstlinientherapie und vor Beginn einer Zweitlinientherapie zu berücksichtigen, wird hierzu in einer Näherung das Gesamtüberleben einer Studie zur Dosis-Intensivierung von R-CHOP mit insgesamt 1.080 zuvor unbehandelten Patienten mit DLBCL im Alter von 19-88 Jahren herangezogen [76]. Über beide Studienarme hinweg betrug das Gesamtüberleben nach zwei Jahren 80,8-82,7%. Wird diese Überlebensrate auf 1.007-1.996 erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Erstlinientherapie übertragen, ergeben sich noch 814-1.651 Patienten.

Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen

Bis zur Zulassung der CAR-T-Zellen galt bei älteren Patienten ohne therapielimitierende Komorbiditäten eine Induktions-Chemotherapie gefolgt von einer HDT mit ASCT als Standardtherapie in der Zweitlinie. In den aktuellen deutschen Leitlinien wird diese Therapie nur noch empfohlen, sofern das Rezidiv spät auftritt (>12 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie). Grundsätzlich besteht auch die Option einer alloSCT, allerdings wird diese nur bei Patienten mit sehr hohem Rezidivrisiko und einem niedrigen Risiko für behandlungsbedingte Sterblichkeit angewendet und gilt deshalb nicht als Standardtherapie. Der

Anteil an Patienten, die eine alloSCT erhalten, wird daher als gering eingeschätzt. Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung und kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv wird hingegen eine CAR-T-Zell-Therapie empfohlen [6, 7]. Dies trifft auf etwa 75% der Patienten zu [77]. Angewendet auf die Gesamtzahl von 814-1.651 Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie, ergeben sich anteilig 611-1.238 Patienten, die innerhalb eines Jahres rezidivieren oder therapierefraktär sind.

Eignung der Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie und für eine HDT

Gemäß aktueller deutscher Leitlinien sollten Patienten, deren Refraktärität oder Rezidiv innerhalb eines Jahres auftritt, eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten [6, 7]. Laut Schätzungen sind etwa 70% der Patienten mit einem Rezidiv oder Therapierefraktärität innerhalb eines Jahres nach einer Erstlinientherapie für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet. Die Entscheidung, ob eine HDT durchgeführt werden kann, ist neben dem biologischen Alter und vorhandenen Komorbiditäten abhängig von der generellen Fitness und dem physiologischen Alter des Patienten und daher vom behandelnden Arzt individuell zu treffen. Folglich lassen sich kaum belastbare Daten hierzu finden. Schätzungen bewegen sich in einem Bereich von etwa 50% der Patienten, die für eine ASCT als Zweitlinientherapie geeignet sind [34-36]. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten, die für eine HDT infrage kommen, ebenso für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind. Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind, können jedoch aufgrund ihres Alters und milder Komorbiditäten durchaus für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen [77]. Die zuvor angenommenen 50% Patienten, die nicht für eine HDT in Frage kommen, setzen sich folglich aus 30% Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und 20% Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind, zusammen (vgl. Abbildung 2). Somit ergeben sich 427-867 Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und 183-371 Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen. Von den Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen, sind 305-619 auch für eine HDT geeignet. 122-248 der Patienten für eine mögliche CAR-T-Zell-Therapie sind nicht für HDT geeignet.

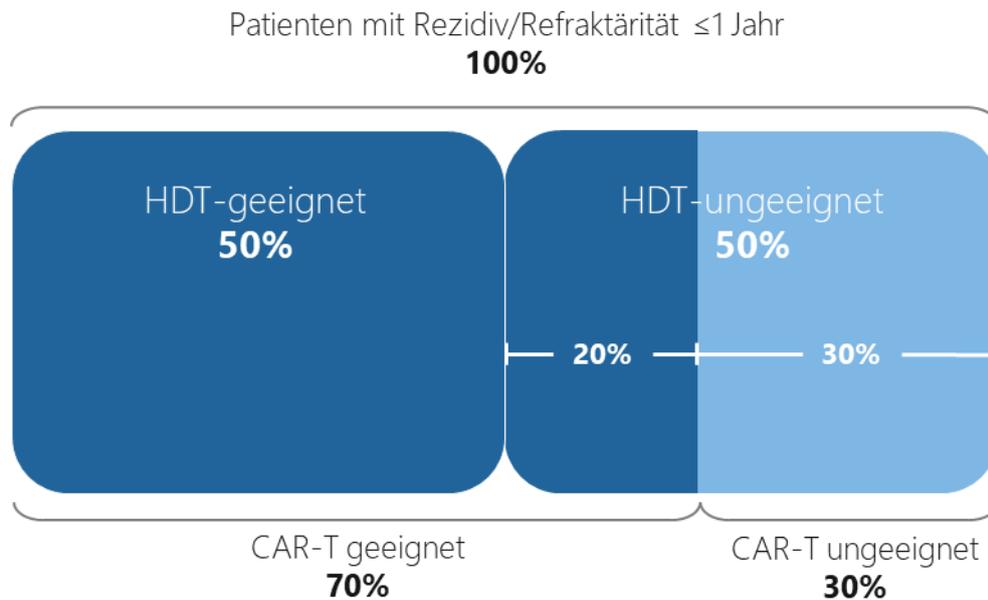


Abbildung 2: Übersicht der Patientenanteile bezüglich HDT-Eignung und CAR-T-Zell-Therapie-Eignung

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; HDT: Hochdosistherapie

Anzahl der erwachsenen Patienten in der GKV mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen

Im Jahr 2021 waren 73.294.000 Personen gesetzlich krankenversichert. Dies entspricht unter Annahme einer Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Personen in Deutschland (Stand 31. Dezember 2021) einem Anteil von 88,1% [53, 78]. Wendet man diesen Anteil auf die ermittelte Zielpopulation an, ergibt sich eine Spanne von 376-763 erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiertem DLBCL nach Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind, in der GKV. Von diesen Patienten sind 269-545 für eine HDT geeignet, während 108-218 nicht für eine HDT geeignet sind. Tabelle 3-6 fasst die Herleitung der Zielpopulation in der GKV zusammen.

Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation – GKV-Versicherte insgesamt

#	Parameter	Anzahl Patienten	Quelle
1	Inzidenz des DLBCL bei erwachsenen Patienten	3.358-4.436	Tabelle 3-3
2	Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL mit Versagen der Erstlinientherapie	814-1.651	[1, 52, 65, 76]
3	Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und innerhalb eines Jahres refraktär sind oder rezidivieren	611-1.238	[52, 77]
4	Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen	427-867	[34-36, 52, 77]
	davon Patienten, die für HDT geeignet sind	305-619	
	davon Patienten, die <u>nicht</u> für HDT geeignet sind	122-248	
	Patienten, die <u>nicht</u> für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen	183-371	
5	Anteil GKV-Versicherte		
	Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen	376-763	[52, 53, 78]
	davon Patienten, die für HDT geeignet sind	269-545	
	davon Patienten, die <u>nicht</u> für HDT geeignet sind	108-218	
	Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen	161-327	

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen	-	376-763
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind	beträchtlich	269-545
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	nicht quantifizierbar	108-218
CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Axi-Cel für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, wird in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargelegt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Beschreibung der Erkrankung dienten publizierte nationale sowie internationale Quellen in Fachzeitschriften und Datenbanken nationaler Krebsregister, die mittels Handsuche identifiziert wurden. Zudem wurden relevante Leitlinien und Dokumente des pharmazeutischen Unternehmers verwendet.

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. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology. 2018;50(1):74-87.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
3. Rosenthal A, Younes A. High grade B-cell lymphoma with rearrangements of MYC and BCL2 and/or BCL6: Double hit and triple hit lymphomas and double expressing lymphoma. Blood reviews. 2017;31(2):37-42.
4. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(2):146-71.
5. Blinder V, Fisher SG, Lymphoma Research Foundation NY. The role of environmental factors in the etiology of lymphoma. Cancer Invest. 2008;26(3):306-16.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 21.06.2023]

7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_D_LBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 07.11.2022]
8. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. 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.
9. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
10. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer.* 2018;124(24):4622-32.
11. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-25.
12. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2373-80.
13. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008;9(2):105-16.
14. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol.* 2012;13(12):1250-9.
15. Lekakis LJ, Moskowitz CH. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *Hemasphere.* 2019;3(6):e295.
16. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8.
17. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2010;116(12):2040-5.
18. Fields PA, Townsend W, Webb A, Counsell N, Pocock C, Smith P, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(4):282-7.
19. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years

- with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):460-8.
20. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(27):4184.
 21. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(2):155.
 22. Salles G, Długosz-Danecka M, Ghesquières H, Jurczak W. Tafasitamab for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2021;21(4):455-63.
 23. Salles G, Duell J, Barca EG, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2020;21(7):978-88.
 24. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Kardiotoxizität onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(10):161-8.
 25. Yang J, Bogni A, Cheng C, Bleibel WK, Cai X, Fan Y, et al. Etoposide sensitivity does not predict MLL rearrangements or risk of therapy-related acute myeloid leukemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(6):691-7.
 26. Tomita A. Genetic and epigenetic modulation of CD20 expression in B-cell malignancies: molecular mechanisms and significance to rituximab resistance. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology.* 2016;56(2):89-99.
 27. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, Cannell PK, Collins GP, Durig J, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J Clin Oncol.* 2018;36(23):2395-404.
 28. Ito K, Okamoto M, Ando M, Kakumae Y, Okamoto A, Inaguma Y, et al. Influence of rituximab plus bendamustine chemotherapy on the immune system in patients with refractory or relapsed follicular lymphoma and mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(4):1123-5.
 29. National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN). NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas. 2023.
 30. Hopfinger G, Jager U, Worel N. CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope. *Hemasphere.* 2019;3(2):e185.
 31. Kuba A, Raida L. Graft versus Host Disease: From Basic Pathogenic Principles to DNA Damage Response and Cellular Senescence. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9451950.
 32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, akut. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.10.2022]
 33. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 24.05.2023]
 34. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(9):842-58.

35. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology* 2010, the American Society of Hematology Education Program Book. 2011;2011(1):498-505.
36. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *British journal of haematology*. 2018;182(5):633-43.
37. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-7.
38. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *American journal of hematology*. 2021;96(5):617-29.
39. Anderson KC, Bates MP, Slaughenhaupt BL, Pinkus GS, Schlossman SF, Nadler LM. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. 1984.
40. Uckun FM, Jaszcz W, Ambrus JL, Fauci AS, Gajl-Peczalska K, Song CW, et al. Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. 1988.
41. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
42. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2021.
43. Pasquini MC, Locke FL, Herrera AF, Siddiqi T, Ghobadi A, Komanduri KV, et al. Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel), for the treatment of large B cell lymphoma (LBCL) in the United States (US). *Blood*. 2019;134:764.
44. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(23):1540-5.
45. Kondo E. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2016;56(2):100-8.
46. Neelapu SS, Dickinson M, Ulrickson ML, Oluwole OO, Herrera AF, Thieblemont C, et al. Interim analysis of ZUMA-12: a phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) as first-line therapy in patients (Pts) with high-risk large B cell lymphoma (LBCL). *Blood*. 2020;136:49.
47. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(26):2531-44.
48. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Nummer 2 : Krankheiten sortiert nach absteigender Prävalenz, Inzidenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle. Januar 2022. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf. [Zugriff am: 19.10.2022]
49. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.

50. Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book. 2017;2017(1):298-303.
51. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2013;368(15):1408-16.
52. Gilead Sciences GmbH. Epidemiologische Berechnungen - DLBCL Zweitlinie 2023.
53. Destatis. Bevölkerungsstand 31.12.2021. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>. [Zugriff am: 12.05.2023]
54. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2015;112(9):1575-84.
55. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684-92.
56. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage Krebsinzidenz im Zeitverlauf - C.83.3 Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus). 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/timeline>. [Zugriff am: 20.02.2023]
57. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage Krebsinzidenz im Zeitverlauf - C.83.3 Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus). 2022. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/timeline/>. [Zugriff am: 20.02.2023]
58. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage Krebsinzidenz im Zeitverlauf - C.83.3 Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus). 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>. [Zugriff am: 20.02.2023]
59. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankabfrage Krebsinzidenz im Zeitverlauf - C.83.3 Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus). 2022. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>. [Zugriff am: 20.02.2023]
60. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2021. 2022. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/_inhalt.html;jsessionid=292520A3269DF90D32ED544DC094909E.live732. [Zugriff am: 12.05.2023]
61. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=13797B6851C9B139181A308A48C732AE.internet101?blob=publicationFile. [Zugriff am: 20.10.2022]
62. Destatis. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung G2-L2-W2 (Basis 31.12.2018). 2022. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html;jsessionid=41368ACA7CA0893854F3420B83FBFDD7.live741 [Zugriff am: 10.10.2022]

63. Thieblemont C, Grosseuvre A, Houot R, Broussais-Guillaumont F, Salles G, Traulle C, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in very elderly patients over 80 years. A descriptive analysis of clinical presentation and outcome. *Annals of oncology*. 2008;19(4):774-9.
64. van der Poel M, Mulder W, Ossenkuppele G, Maartense E, Hoogendoorn M, Wijermans P, et al. Factors that influence treatment decision-making in elderly DLBCL patients: a case vignette study. *Annals of Hematology*. 2015;94(8):1373-9.
65. Chaganti S, Illidge T, Barrington S, Mckay P, Linton K, Cwynarski K, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;174(1):43-56.
66. Morrison VA, Hamilton L, Ogbonnaya A, Raju A, Hennenfent K, Galaznik A. Treatment approaches for older and oldest patients with diffuse large B-cell lymphoma—use of non-R-CHOP alternative therapies and impact of comorbidities on treatment choices and outcome: a Humedica database retrospective cohort analysis, 2007–2015. *Journal of Geriatric Oncology*. 2020;11(1):41-54.
67. Ong DM, Ashby M, Grigg A, Gard G, Ng ZY, Huang H, et al. Comprehensive geriatric assessment is useful in an elderly Australian population with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-chemotherapy combinations. *British journal of haematology*. 2019;187(1):73-81.
68. Varga C, Holcroft C, Kezouh A, Bucatel S, Johnson N, Petrogiannis-Haliois T, et al. Comparison of outcomes among patients aged 80 and over and younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population based study. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(3):533-7.
69. Kreher S, Lammer F, Augustin D, Pezzutto A, Baldus CD. R-split-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *European journal of haematology*. 2014;93(1):70-6.
70. Bairey O, Benjamini O, Blickstein D, Elis A, Ruchlemer R. Non-Hodgkin's lymphoma in patients 80 years of age or older. *Annals of oncology*. 2006;17(6):928-34.
71. Olivieri A, Gini G, Bocci C, Montanari M, Trappolini S, Olivieri J, et al. Tailored therapy in an unselected population of 91 elderly patients with DLBCL prospectively evaluated using a simplified CGA. *The oncologist*. 2012;17(5):663-72.
72. Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(7):1660-9.
73. Williams JN, Rai A, Lipscomb J, Koff JL, Nastoupil LJ, Flowers CR. Disease characteristics, patterns of care, and survival in very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2015;121(11):1800-8.
74. Weidmann E, Neumann A, Fauth F, Atmaca A, Al-Batran S, Pauligk C, et al. Phase II study of bendamustine in combination with rituximab as first-line treatment in patients 80 years or older with aggressive B-cell lymphomas. *Annals of oncology*. 2011;22(8):1839-44.
75. Storti S, Spina M, Pesce EA, Salvi F, Merli M, Ruffini A, et al. Rituximab plus bendamustine as front-line treatment in frail elderly (> 70 years) patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II multicenter study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Haematologica*. 2018;103(8):1345.
76. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *The Lancet*. 2013;381(9880):1817-26.

77. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139(18):2737-46.
78. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. [Zugriff am: 20.10.2022]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Axi-Cel wird angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist [1]. Im Beratungsgespräch am 10. März 2023 hat der G-BA verschiedene Komparatoren definiert zur Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe mit anschließender HDT und ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie bzw. zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe [2].

In den folgenden Abschnitten werden die jährlichen Arzneimittelkosten, die bei einer Behandlung mit Axi-Cel sowie der zVT anfallen, dargestellt. Dabei werden für Patienten, die für eine HDT infrage kommen, die Kosten der potenziell kurativen Therapieoption ASCT explizit ausgewiesen. Ergänzend werden die Kosten für eine Therapie mit Liso-Cel aufgeführt. Auch wenn diese Therapieoption bislang nicht vom G-BA als zVT benannt wurde, so wird sie aufgrund der Empfehlung in der S3-Leitlinie als in der vorliegenden Therapiesituation besonders relevant angesehen [3]. Für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen, werden die Kosten für die Therapieoptionen Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid explizit ausgewiesen. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zum Verbrauch und zu den Kosten der übrigen zVT-Optionen sind in der zugehörigen Excel-Tabelle aufgeführt [4]. Dabei werden alle vom G-BA benannten Therapieoptionen berücksichtigt, unabhängig von ihrer klinischen Relevanz.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff				
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axi-Cel	Axicabtagen- Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien- Chemoimmun- therapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1	1 Tag
		Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien- Chemoimmun- therapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1	1 Tag

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ASCT	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1	1 Tag
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1	1 Tag
Pola-BR	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	1x pro 21-Tage-Zyklus 375 mg/m ² KOF	6 Zyklen	1 Tag
	Polatumab vedotin		1x pro 21-Tage-Zyklus 1,8 mg/m ² KOF	6 Zyklen	1 Tag
	Bendamustin		2x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 und 2) 90 mg/m ² KOF	6 Zyklen	2 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff				
Tafasitamab + Lenalidomid	Tafasitamab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien- Chemoimmun- therapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Zyklus 1: 5x pro 28- Tage-Zyklus 12 mg/kg (Tag 1, 4, 8, 15 und 22) Zyklus 2+3: 5x pro 28- Tage-Zyklus 12 mg/kg (Tag 1, 8, 15 und 22) ab Zyklus 4: 2x pro 28- Tage-Zyklus 12 mg/kg 12 mg/kg (Tag 1 und 15)	13 Zyklen	Zyklus 1: 5 Tage Zyklus 2+3: 4 Tage Ab Zyklus 4: 2 Tage
	Lenalidomid		21x pro 28- Tage-Zyklus 25 mg (Tag 1-21)	12 Zyklen	21 Tage
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; n. z.: nicht zutreffend; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Axi-Cel ist gemäß Fachinformation anzuwenden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Axi-Cel wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Bei der ASCT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie, bei der einmalig zuvor entnommene hämatopoetische Stammzellen des Patienten reinfundiert werden.

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel)

Liso-Cel ist gemäß Fachinformation anzuwenden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, HGCL, PMBCL und follikulärem Lymphom Grad 3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Liso-Cel wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht [5].

Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR)

Das Therapieregime Pola-BR wird in einem Zyklus von 21 Tagen gegeben. Rituximab wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an Tag 1 verabreicht. Die intravenöse Gabe von Polatuzumab vedotin in einer Dosis von 1,8 mg/m² KOF erfolgt ebenfalls an Tag 1 des Zyklus. Bendamustin wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 90 mg an Tag 1 und 2 des Zyklus verabreicht [6].

Tafasitamab + Lenalidomid

Das Therapieregime Tafasitamab + Lenalidomid wird in einem Zyklus von 28 Tagen gegeben. Tafasitamab wird in Zyklus 1 als intravenöse Infusion in einer Dosis von 12 mg/kg an den Tagen 1, 4, 8, 15 und 22 verabreicht. In den Zyklen 2 und 3 wird Tafasitamab als intravenöse Infusion in einer Dosis von 12 mg/kg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Ab Zyklus 4 wird Tafasitamab als intravenöse Infusion in einer Dosis von 12 mg/kg an den Tagen 1 und 15 verabreicht. Lenalidomid wird an den Tagen 1-21 in einer Dosis von 25 mg einmal täglich oral eingenommen [7]. Die Therapie mit der Kombination aus Tafasitamab und Lenalidomid wird für maximal 12 Zyklen verabreicht. Nach 12 Zyklen sollte Tafasitamab als Einzelwirkstoff weiter an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität gegeben werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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)
Regime	Wirkstoff			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1 Tag
		Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ASCT	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1 Tag
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1 Tag

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
Pola-BR	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	1x pro 21-Tage-Zyklus 375 mg/m ² KOF	6 Tage
	Polatuzumab vedotin		1x pro 21-Tage-Zyklus 1,8 mg/m ² KOF	6 Tage
	Bendamustin		2x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 und 2) 90 mg/m ² KOF	12 Tage
Tafasitamab + Lenalidomid	Tafasitamab	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Zyklus 1: 5x pro 28-Tage-Zyklus 12 mg/kg (Tag 1, 4, 8, 15 und 22) Zyklus 2+3: 5x pro 28-Tage-Zyklus 12 mg/kg (Tag 1, 8, 15 und 22) ab Zyklus 4: 2x pro 28-Tage-Zyklus 12 mg/kg 12 mg/kg (Tag 1 und 15)	33 Tage
	Lenalidomid		21x pro 28-Tage-Zyklus 25 mg (Tag 1-21)	252 Tage
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosis-Therapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; n. z.: nicht zutreffend; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab</p>				

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL Dispersion	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL Dispersion
		Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL Dispersion	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL Dispersion
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ASCT	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	n. z.	n. z.

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen (Verhältnis 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44×10^6 - 120×10^6 Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen à 4,6 mL	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen (Verhältnis 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44×10^6 - 120×10^6 Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen à 4,6 mL
Pola-BR	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	$375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \triangleq 716 \text{ mg}$	4.800 mg: 6 Infusionslösungen à 50 mg + 18 Infusionslösungen à 100 mg
	Polatuzumab vedotin		$1,8 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \triangleq 140 \text{ mg}$	840 mg: 6 Durchstechflaschen à 140 mg
	Bendamustin		$90 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \triangleq 172 \text{ mg}$	2.100 mg: 12 Durchstechflaschen à 100 mg + 36 Durchstechflaschen à 25 mg
Tafasitamab + Lenalidomid	Tafasitamab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	$12 \text{ mg/kg} \triangleq 932 \text{ mg}$	33.000 mg: 165 Durchstechflaschen à 200 mg
	Lenalidomid		25 mg	6.300 mg: 252 Hartkapseln à 25 mg
<p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; mL: Milliliter; n. z.: nicht zutreffend; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Axi-Cel wird dem Patienten als Einmalgabe verabreicht. Für die Herstellung von Axi-Cel werden dem Patienten zunächst körpereigene Leukozyten im Rahmen einer Zellapherese entnommen. Zur Herstellung von Axi-Cel werden die patientenindividuellen T-Zellen zunächst aktiviert und ex vivo mittels retroviraler Transduktion modifiziert, sodass sie letztendlich den CAR an der Zelloberfläche exprimieren. Der patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Eine Abweichung von der Zieldosis ist produktionsbedingt in einer Spanne von 1×10^6 - 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen pro kg Körpergewicht möglich. Eine Anpassung der Dosierung oder Konzentration durch den verabreichenden Arzt ist nicht vorgesehen [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Bei der ASCT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie, bei der einmalig zuvor entnommene hämatopoetische Stammzellen des Patienten reinfundiert werden. Angaben zum Verbrauch sind daher nicht zutreffend.

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel)

Liso-Cel erfolgt gemäß Fachinformation als Einmalgabe einer patientenspezifischen Infusion. Die Zieldosis beträgt 100×10^6 lebensfähige CAR-positiv T-Zellen, bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten innerhalb eines Bereichs von 44 - 120×10^6 lebensfähiger CAR-positiver T-Zellen. Mehr als eine Durchstechflasche mit jeweils 4,6 mL der CD8-positiven Zellkomponente und/oder der CD4-positiven Zellkomponente können zur korrekten Dosierung notwendig sein [5].

Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR)

Der Verbrauch von Rituximab, Polatuzumab vedotin und Bendamustin richtet sich nach der KOF der Patienten. Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur Körpergröße wurden dem Mikrozensus 2021 entnommen. Die KOF wurde anhand der Du Bois-Formel errechnet [8]. Das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen mit 69,2 kg und bei Männern mit 85,9 kg angegeben. Die durchschnittliche Körpergröße für eine erwachsene Frau liegt bei 166 cm und für einen erwachsenen Mann bei 179 cm [9].

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

$$O(\text{♀}) = 69,2^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♀})=1,770 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂})=85,9^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\text{♂})=2,050 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂})=(1,770 \text{ m}^2 + 2,050 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂})=1,910 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² für Frauen und Männer.

Auf dieser Basis wurde die durchschnittliche Dosis von Rituximab, Polatuzumab vedotin und Bendamustin ermittelt. Für die Berechnung der Kosten werden die einheitsgenauen Preise ohne Berücksichtigung des Verwurfs herangezogen.

Tafasitamab + Lenalidomid

Der Verbrauch von Tafasitamab richtet sich nach dem Körpergewicht der Patienten. Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden dem Mikrozensus 2021 entnommen. Dieser gibt für Frauen ein durchschnittliches Körpergewicht von 69,2 kg und für Männer ein durchschnittliches Körpergewicht von 85,9 kg an [9]. Lenalidomid wird als Hartkapsel mit einer Dosierung von 25 mg verabreicht [10].

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis AVP-brutto/Taxe-VK)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion
		Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
ASCT	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	n. z.	n. z.
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	345.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	345.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion

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

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis AVP-brutto/Taxe-VK)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff			
Pola-BR	RIXATHON 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	3.639,48 €	3.286,80 € (3.639,48 €-350,68 €-2,00 €)
	RIXATHON 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)		748,07 €	676,14 € (748,07 €-69,93 €-2,00 €)
	POLIVY 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (1 Stk)		11.906,03 €	11.420,70 € (11.906,03 €-483,33 €-2,00 €)
	BENDAMUSTIN Accord 2,5 mg/mL 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (5 Stk)		1.465,25 €	1.394,25 € (1.465,25 €-69,00 €-2,00 €)
	BENDAMUSTIN Accord 2,5 mg/mL 25 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates (5 Stk)		374,78 €	355,53 € (374,78 €-17,25 €-2,00 €)
Tafasitamab + Lenalidomid	MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	654,44 €	591,39 € (654,44 €-61,05 €-2,00 €)
	LENALIDOMID Ethypharm 25 mg Hartkapseln (21 Stk)		64,12 €	59,61 € (64,12 €-2,51 €-2,00 €)
AVP: Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-				

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis AVP-brutto/Taxe-VK)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff			
Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; mg: Milligramm; mL: Milliliter; n. z.: nicht zutreffend; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab; Stk: Stück				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Da es sich bei der ASCT um eine Krankenhausleistung handelt, erfolgt deren Abrechnung über das diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group, DRG)-Fallpauschalen-System [11]. Dabei hängt die Höhe der DRG-Fallpauschalen hauptsächlich von der Diagnose, dem Eingriff und dem Schweregrad der Erkrankung ab. Durch die Fallpauschale werden eine genau definierte Erkrankung und deren Behandlung in einer bestimmten Bandbreite der Verweildauer vergütet.

Zur Berechnung der Kosten in der vorliegenden Nutzenbewertung wird von einer mittleren Verweildauer ausgegangen (Tabelle 3-12). Zu berücksichtigen ist, dass für Patienten mit einer deutlich längeren bzw. kürzeren Verweildauer in der Regel Zu- oder Abschläge auf die Fallpauschalen erhoben werden. Zur Ermittlung der Fallpauschalen wurde der Fallpauschalenkatalog (FPK) 2023 herangezogen, Zusatzentgelte (ZE) wurden gemäß Anlage 2 des FPK berücksichtigt [11].

Die Berechnung der Kosten für die Entnahme und autologe Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark erfolgte basierend auf den folgenden Annahmen:

- Bundesbasisfallwert 2023: 4.000,71 € [12]
- Pflegeerlös/Tag 2023: 230,00 € [13]
- Berücksichtigte DRG-Codes [11]:

- A15B: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter <18 Jahre oder bestimmte Entnahme oder intensivmedizinische Komplexbehandlung >588/552/552 Aufwandspunkte
 - A15C: Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter >17 Jahre, ohne bestimmte Entnahme oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung >392/368/368 Aufwandspunkte
 - A42A: Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbidität (Complication or Comorbidity, CC), Alter >15 Jahre
 - A42C: Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter >15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation
- Berücksichtigte ZE [11]:
 - ZE162: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 31,25 €
 - ZE163: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 66,56 €

Daraus ergibt sich insgesamt eine Kostenspanne für die Entnahme und autologe Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark von 32.170,84 € (A15C) bis 61.082,93 € (A15B) (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Kosten der autologen Stammzelltransplantation

DRG	Kosten pro Fallpauschale	Mittlere Verweildauer	Pflegeerlös	Kosten Fallpauschale gesamt (mittlere Verweildauer)	Zuschlag gem. Anhang 1	Gesamtkosten (Spanne)
A15B	34.090,05 € ^a	29,0	16.118,06 € ^b	50.208,10 € ^c	66,56 € ^d	50.401,09 € - 61.082,93 €
A15C	21.523,82 € ^e	23,4	6.598,33 € ^f	28.122,15 € ^c	66,56 € ^d	32.170,84 € - 38.996,98 €
A42A	7.917,41 € ^g	15,9	2.824,30 € ^h	10.741,71 € ^c	66,56 € ^d	
A42C	3.080,55 € ⁱ	4,5	870,33 € ^k	3.950,88 € ^c	31,25 € ^d	

Quellen: [11, 13] ; Berechnung der Fallpauschalen mit mittlerer Verweildauer inkl. Pflegeerlös und inkl. Zusatzentgelt Anhang 1: Basisfallwerte und Pflegeerlös gem. Bundesbasisfallwert 2023 [12].
a: Multiplikation der Bewertungsrelation (8,521) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.
b: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (2,4165) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.
c: Kosten Fallpauschale + Pflegeerlös bei einer mittleren Verweildauer.
d: Zusatzentgelte: ZE162 (31,25 €) bzw. ZE163 (66,56 €)
e: Multiplikation der Bewertungsrelation (5,380) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.
f: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,2260) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.
g: Multiplikation der Bewertungsrelation (1,979) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.
h: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (0,7723) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.
i: Multiplikation der Bewertungsrelation (0,770) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.
k: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (0,8409) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.

DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group); ZE: Zusatzentgelte

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel)

Der Preis für eine einmalige Behandlung mit Liso-Cel (Breyanzi[®]) beträgt 345.000,00 €. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Liso-Cel nicht durch den Großhandel vertrieben wird. Der gesetzliche Herstellerrabatt und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Liso-Cel nicht an. Zudem unterliegt Breyanzi[®] in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht.

Polatumumab vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR)

Die Kosten für Rituximab, Polatumumab vedotin und Bendamustin können der Lauer-Taxe (www.lauer-fischer.de; Stand: 01. März 2023) entnommen werden. Es wurde der jeweils günstigste Hersteller gewählt. Eventuelle Rabatte wurden dabei berücksichtigt.

Tafasitamab + Lenalidomid

Die Kosten für Tafasitamab und Lenalidomid können der Lauer-Taxe (www.lauer-fischer.de; Stand: 01. März 2023) entnommen werden. Es wurde der jeweils günstigste Hersteller gewählt. Eventuelle Rabatte wurden dabei berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Regime	Wirkstoff				
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Lymphodepletion		
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	3	3
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	3	3
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Lymphodepletion		
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	3	3

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Regime	Wirkstoff				
		Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	3	3
			Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			HCV-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32575)	1x vor Beginn der Behandlung	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ASCT	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	n. z.	n. z.	n. z.
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Lymphodepletion		
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	3	3
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	3	3

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Regime	Wirkstoff				
			Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			HCV-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32575)	1x vor Beginn der Behandlung	1
Pola-BR	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	6
	Polatumab vedotin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	6
	Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3	6
	Tafasitamab + Lenalidomid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3	33
	Lenalidomid	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Behandlung	1	

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Regime	Wirkstoff				
		Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Hepatitis-B Oberflächenantigen-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32617)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Quantitative Bestimmung des Hepatitis-B-Virus (EBM-Ziffer 32817)	1x vor Beginn der Behandlung	1
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; HDT: Hochdosisstherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; n. z.: nicht zutreffend; Pola-BR: Polatumumab vedotin + Bendamustin + Rituximab					

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

Gemäß dem Vorgehen des G-BA werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineleistungen anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet [14, 15].

Zu bewertendes Arzneimittel

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte bei allen Patienten eine Testung auf das Hepatitis-B-Virus (HBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) durchgeführt werden. Vor der Administration von Axi-Cel ist gemäß Fachinformation eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erforderlich. Diese Chemotherapie zur Lymphodepletion besteht aus einer dreitägigen intravenösen Chemotherapie mit Cyclophosphamid 500 mg/m² und Fludarabin 30 mg/m² und sollte am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Axi-Cel verabreicht werden [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)

Bei der ASCT handelt es sich um eine Krankenhausleistung, deren Abrechnung über das DRG-Fallpauschalen-System erfolgt. Die anfallenden Kosten werden in Tabelle 3-12 dargelegt.

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel)

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte bei allen Patienten eine Testung auf HBV, HCV sowie HIV durchgeführt werden. Vor der Administration von Liso-Cel ist gemäß Fachinformation eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erforderlich. Diese Chemotherapie zur Lymphodepletion besteht aus einer dreitägigen intravenösen Chemotherapie mit Cyclophosphamid 300 mg/m² und Fludarabin 30 mg/m² und sollte zwei bis sieben Tage vor der Infusion von Liso-Cel verabreicht werden [5].

Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR)

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten eine Testung auf HBV durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den Hepatitis-B Oberflächenantigen (Hepatitis-B-surface-Antigen, HBsAg)-Status und den Hepatitis-B-Core-Antikörper (Hepatitis-B-Core-Antibody, HBcAb)-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden. Zudem sollte vor jeder Anwendung mit Rituximab eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) verabreicht werden [16].

Tafasitamab + Lenalidomid

Vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten der HBV-Status bestimmt werden. Dies beinhaltet den HBsAg-Status, den HBcAb-Status, den Hepatitis-B Oberflächenantigen-Antikörper (HbsAb)-Status und die quantitative Bestimmung der HBV-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) [10].

Sonstige GKV-Leistungen

Nach der Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechenbar [17]. Daher wurden diese GKV-Leistungen für Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab, Polatuzumab vedotin, Bendamustin und Tafasitamab pro Gabe angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (mit monoklonalen Antikörpern oder mit Zytostatika) (Hilfstaxe)	100,00 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Hepatitis-B Oberflächenantigen-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32617)	5,50 €
Quantitative Bestimmung von DNA des Hepatitis-B-Virus (EBM-Ziffer 32817)	89,50 €
HCV-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM-Ziffer: 32575)	4,45 €
<i>Lymphodepletion Axi-Cel</i> Cyclophosphamid 500 mg/m ² KOF Fludarabin 30 mg/m ² KOF	19,07 € 207,76 €
<i>Lymphodepletion Liso-Cel</i> Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF Fludarabin 30 mg/m ² KOF	16,76 € 207,76 €
<i>Prämedikation Liso-Cel</i> Dimetinden 0,1 mg/kg	6,34 €
<i>Prämedikation Rituximab</i> Paracetamol 500-1.000 mg Dimetinden 0,1 mg/kg	0,16-0,32 € 6,34 €
Stand der Lauer-Taxe: 01. März 2023 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der aktuell gültigen Fassung der Hilfstaxe kann ein Zuschlag von maximal 100 € für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung pro applikationsfertiger Zubereitung sowie von maximal 100 € für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit abgerechnet werden [18].

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zur Testung auf HBV, HCV und HIV wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: 1. Quartal 2023) entnommen.

Vor der Gabe von Axi-Cel und Liso-Cel ist eine Lymphodepletion im Rahmen einer 3-tägigen Chemotherapie notwendig. Hierzu ist bei Axi-Cel die Verabreichung von Cyclophosphamid bzw. Fludarabin in einer Dosis von 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) bzw. 30 mg/m² KOF vorgesehen. Bei Liso-Cel wird Cyclophosphamid in einer Dosis von 300 mg/m² KOF und Fludarabin in einer Dosis von 30 mg/m² KOF verabreicht. Unter Berücksichtigung der schon im Abschnitt 3.3.2 berechneten durchschnittlichen KOF von 1,91 m² ergeben sich der in Tabelle 3-15 dargestellte Verbrauch und die entsprechenden Kosten [9].

Tabelle 3-15: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion

	Axi-Cel		Liso-Cel	
	Cyclophosphamid 500 mg/m ² KOF	Fludarabin 30 mg/m ² KOF	Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF	Fludarabin 30 mg/m ² KOF
Verbrauch pro Gabe	955 mg	57,3 mg	573 mg	57,3 mg
Gesamtverbrauch	3 Flaschen à 1 g	6 Flaschen à 50 mg	9 Flaschen à 200 mg	6 Flaschen à 50 mg
Kosten	57,20 €	623,29 €	50,28 €	623,29 €

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; KOF: Körperoberfläche; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel
 Quelle: [4]
 G: Gramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm;

Vor der Gabe von Liso-Cel bzw. Rituximab ist eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. für Rituximab Paracetamol 500-1.000 mg) und einem Antihistaminikum (z. B. Dimetinden 0,1 mg/kg) notwendig (siehe Tabelle 3-16). Da für Liso-Cel genaue Angaben zur Prämedikation mit dem Analgetikum/Antipyretikum fehlen, werden für Liso-Cel im Folgenden nur die zusätzlichen Kosten für die Gabe des Antihistaminikums dargestellt.

Tabelle 3-16: Verbrauch und Kosten von Paracetamol und Dimetinden im Rahmen der Prämedikation vor der Gabe von Rituximab

	Rituximab		Liso-Cel
	Paracetamol 500- 1.000 mg	Dimetinden 0,1 mg/kg	Dimetinden 0,1 mg/kg
Verbrauch pro Gabe	500-1.000 mg	7,8 mg	7,8 mg
Gesamtverbrauch	6-12 Tabletten à 500 mg	12 Flaschen à 4 mg	2 Flaschen à 4 mg
Kosten	0,95 €-1,89 €	38,06 €	6,34 €

kg: Kilogramm; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; mg: Milligramm

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus

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

Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Regime	Wirkstoff			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Lymphodepletion	
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	300,00 €
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	300,00 €
			Fludarabin	623,29 €
			Cyclophosphamid	57,20 €
			Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			HCV-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
			HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
		Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die nicht für eine HDT geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	300,00 €
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	300,00 €
			Fludarabin	623,29 €
			Cyclophosphamid	57,20 €
			Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			HCV-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €

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

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro		
Regime	Wirkstoff					
			HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
ASCT	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	n. z.	n. z.		
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleu cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	300,00 €		
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	300,00 €		
			Fludarabin	623,29 €		
			Cyclophosphamid	50,28 €		
			Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €		
			HCV-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €		
			HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €		
			Prämedikation			
			Dimetinden	6,34 €		
Pola-BR	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €		
			Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €		
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	600,00 €		
			Prämedikation			
			Paracetamol	0,95 €-1,89 € €		

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Regime	Wirkstoff			
			Dimetinden	38,06 €
	Polatuzumab vedotin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	600,00 €
	Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	600,00 €
Tafasitamab + Lenalidomid	Tafasitamab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3.300 €
	Lenalidomid		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
			Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			Hepatitis-B Oberflächenantigen-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32617)	5,50 €
			Quantitative Bestimmung des Hepatitis-B-Virus (EBM-Ziffer 32817)	89,50 €
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede

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

Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	282.000,00 €	700,64 €	600,00 €	283.300,64 €
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	282.000,00 €	700,64 €	600,00 €	283.300,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
ASCT	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	n. z.	n. z.	n. z.	32.170,84 €- 61.082,93 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Liso-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	345.000,00 €	700,06 €	600,00 €	346.300,06 €
Pola-BR	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	90.375,88 €	50,41 €- 51,35 €	2.400,00 €	92.826,29 €- 92.827,23 €
Tafasitamab + Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	98.294,67 €	106,40 €	3.300,00 €	101.701,07 €
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosis-therapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; n. z.: nicht zutreffend; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

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

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

Für die Anwendung von CAR-T-Zellen bei Patienten mit B-Zell-Neoplasien wurden vom G-BA Maßnahmen zur Qualitätssicherung erarbeitet. Diese sollen den Patienten den Zugang zu einer CAR-T-Zell-Therapie bei einem Höchstmaß an Sicherheit garantieren. Es wurden darin Mindestanforderungen festgelegt, die eine klinische Einrichtung erfüllen muss, bevor dort Patienten mit CAR-T-Zellen behandelt werden dürfen. Diese betreffen das ärztliche sowie das nicht-ärztliche Personal, die Erfahrung der Behandlungseinrichtung in der Behandlung der malignen Grunderkrankung und in der Zelltherapie, die Indikationsstellung und Aufklärung, sowie die Infrastruktur und Organisation in der Behandlungseinrichtung [2, 19]. Derzeit haben in Deutschland 43 klinische Zentren einen Vertrag mit mindestens einem der kommerziellen Hersteller von CAR-T-Zellen abgeschlossen. In 40 Zentren wird Axi-Cel bereits eingesetzt (Stand 25. Mai 2023) [20].

Die Zielpopulation für Axi-Cel wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 269-545 Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind und 108-218 Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und nicht für eine HDT geeignet sind, geschätzt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass nicht alle Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit Axi-Cel erhalten werden und der Versorgungsanteil somit geringer ist. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Auswahl geeigneter Patienten durch die behandelnden Ärzte sehr sorgfältig entsprechend der Richtlinie zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (Arzneimittel für neuartige Therapien [Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs] für ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, ATMP-QS-RL) im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgt [19].

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation ist Axi-Cel bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Cryostor CS10, Natriumchlorid und Humanalbumin) kontraindiziert. Es sind ebenfalls die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion (Fludarabin und Cyclophosphamid) zu berücksichtigen [1]. Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, bei denen solch eine Kontraindikation vorliegt, sind nicht

verfügbar. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbruch

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Als Quellen für die Informationen im Abschnitt 3.3 dienten die entsprechenden Fachinformationen bzw. Angaben aus Leitlinien und Fachliteratur. Die Kosten der dargestellten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe (<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-340. 2023.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_D_LBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 07.11.2022]
4. Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Breyanzi[®] 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. Stand: April 2023.
6. Roche Pharma AG. Fachinformation Polivy[®]. Stand: Mai 2022.
7. Incyte Biosciences Distribution B. V. Fachinformation Minjuvi[®] 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2022.
8. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
9. Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 12.05.2023]
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. REVLIMID[®] Hartkapseln. Stand: Februar 2023.
11. InEK GmbH. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. 2023.
12. GKV-Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW). 2023. Verfügbar unter: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp>. [Zugriff am: 29.03.2023]
13. AOK. Verhandlung des Pflegebudgets. 2023. Verfügbar unter: <https://www.aok.de/gp/verwaltung/budgetverhandlungen/somatische-krankenhaeuser/verhandlung-des-pflegebudgets>. [Zugriff am: 12.05.2023]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel. Vom 2. Mai. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2022]

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten). Vom 5. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2022]
16. Roche Pharma AG. MabThera® i.v. Stand: August 2022.
17. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 01. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 20.10.2022]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Mosunetuzumab (Folikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_TrG.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Abs. 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) - CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-775/ATMP-QS-RL_Anlage%20I_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
20. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT). CART-Zentren-Qualifikation (Stand 05/2023). 2023. Verfügbar unter: <https://dag-hszt.de/CAR-T.html>. [Zugriff am: 12.05.2023]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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 Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrom, CRS) zur Anwendung bereitstehen. 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 (European Medicines Agency, EMA) aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung

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

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält. Die Zieldosis beträgt 2×10^6 CAR-positiv, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (innerhalb einer Spanne von $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber. 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/m² und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m² 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, neurologische Ereignisse und andere 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.
- 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.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit einer Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-, Hepatitis-B-Virus (HBV)- und Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Yescarta ist mittels intravenöser Infusion zu verabreichen.

Yescarta darf nicht bestrahlt werden. Es darf KEIN leukozytendepletierender Filter verwendet werden.

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

Verabreichung

- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- 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.

Detaillierte Anweisungen zur Vorbereitung, Verabreichung, versehentlichen Exposition und Beseitigung von Yescarta, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Gentamicin (ein möglicherweise im Spurenbereich vorhandener Rückstand).

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Rückverfolgbarkeitsanforderungen von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien müssen gelten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Produktes aufbewahrt werden.

Autologe Anwendung

Yescarta ist ausschließlich zur autologen Anwendung vorgesehen und darf unter keinen Umständen anderen Patienten verabreicht werden. Vor der Infusion muss die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Infusionsbeutel und der Kassette von Yescarta abgeglichen werden. Yescarta darf nicht verabreicht werden, wenn die

Informationen auf dem patientenspezifischen Infusionsbeutel und dem Kassettenetikett nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Überwachung nach der Infusion

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

Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome eines CRS oder neurologischer Nebenwirkungen auftreten. Die Vitalzeichen und Organfunktionen müssen in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung überwacht werden.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

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

- Bestehende schwerwiegende Nebenwirkungen (insbesondere Reaktionen bezüglich der Lunge oder des Herzens, oder Hypotonie), einschließlich jener, die durch vorangegangene Chemotherapien entstanden sind.
- Aktive unkontrollierte Infektion.
- Aktive *Graft-Versus-Host-Disease* (GVHD)

Serologische Untersuchung

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

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

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

Begleiterkrankung

Patienten mit aktiver Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Primäres Lymphom des ZNS

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Yescarta bei Patienten mit primärem ZNS-Lymphom vor. Daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Yescarta bei dieser Population nicht erwiesen.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrom, CRS)

Bei fast allen Patienten ist zu einem gewissen Grad ein CRS aufgetreten. Im Zusammenhang mit Yescarta wurde ein schweres CRS, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Reaktionen, sehr häufig beobachtet, wobei die Zeit bis zum Einsetzen des Syndroms 1 bis 12 Tage in ZUMA-1 und ZUMA-7 und 1 bis 11 Tage in ZUMA-5 betrug (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Ein CRS sollte nach Ermessen des Arztes behandelt werden, basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend des in Tabelle 3-19 aufgeführten Behandlungsalgorithmus für CRS. Eine auf Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blockern basierende Therapie wie Tocilizumab wurde bei mittelschwerem oder schwerem CRS, das mit Yescarta assoziiert wurde, verabreicht.

Vor der Yescarta-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab pro Patient vor Ort sein und zur Verabreichung zur Verfügung 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, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben.

Die Patienten müssen nach der Infusion für mindestens 10 Tage täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.

Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter Yescarta aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden für mittelgradiges, schweres oder lebensbedrohliches CRS ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-19). Patienten mit CRS vom Schweregrad 2 oder höher (z. B. nicht auf Flüssigkeitsgabe ansprechende Hypotonie, oder Hypoxie, die eine ergänzende Sauerstoffgabe erfordert) müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens sowie Pulsoximetrie überwacht werden. Bei Patienten mit schwerem CRS sollte die Durchführung eines Echokardiogramms zur Überwachung der Herzfunktion erwogen werden. Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS ist eine intensivmedizinische supportive Behandlung indiziert.

Yescarta darf nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen angewendet werden, bis diese Erkrankungen abgeklungen sind.

CRS ist bekanntermaßen mit Endorgan-Dysfunktion (z. B. Leber, Nieren, Herz und Lunge) assoziiert. Darüber hinaus kann im Zusammenhang mit CRS eine Verschlechterung zugrunde liegender Organpathologien auftreten. Patienten mit einer medizinisch signifikanten kardialen

Dysfunktion müssen entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiografie sind in Erwägung zu ziehen.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektion in Betracht zu ziehen und mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, zu behandeln.

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

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

Tabelle 3-19: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

CRS-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 1 Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 2 behandeln.	n. z.
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf weniger als 40% FiO ₂ oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität 2. Grades ^b .	Tocilizumab ^c 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg). Tocilizumab bei Bedarf alle 8 Stunden erneut verabreichen, wenn kein Ansprechen auf intravenöse Flüssigkeitsgabe oder auf eine Erhöhung der zusätzlichen Sauerstoffgabe erfolgt. Maximal 3 Dosen über 24 Stunden; maximal 4 Dosen insgesamt, wenn keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt; oder, wenn kein Ansprechen auf die zweite oder nachfolgende Dosen Tocilizumab erfolgt, alternative Behandlungsmaßnahmen gegen das CRS in Betracht ziehen.	Gemäß Schweregrad 3 behandeln, wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt.
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine intensive Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40% FiO ₂ oder Hypotonie, die hoch dosierte oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität 3. Grades oder Transaminitis 4. Grades.	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1 mg/kg intravenös zweimal täglich oder äquivalente Dexamethason-Dosis (z. B. 10 mg intravenös alle 6 Stunden) verabreichen. Kortikosteroidgabe fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen. Wenn keine Besserung

CRS-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide
		eintritt, gemäß Schweregrad 4 (siehe unten) behandeln.
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Notwendigkeit einer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse oder Organtoxizität 4. Grades (ausgenommen Transaminitis).	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen; bei Besserung wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt oder sich der Zustand verschlechtert, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.
a: Lee et al 2014 b: Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 3-20 c: Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); FiO ₂ : Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fragment of inspired Oxygen); kg: Kilogramm; mg: Milligramm; n. z.: nicht zutreffend		

Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Yescarta behandelten Patienten wurden sehr häufig schwere neurologische Nebenwirkungen auch als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) bezeichnet, beobachtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen konnten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit Erkrankungen des ZNS in der Anamnese, wie z. B. Krampfanfällen oder zerebrovaskulärer Ischämie, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko. Tödliche und schwerwiegende Fälle von Hirnödemen wurden bei Patienten, die mit Yescarta behandelt wurden, berichtet. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome neurologischer Nebenwirkungen überwacht werden (Tabelle 3-20). Die Patienten müssen die ersten 10 Tage nach der Infusion zumindest einmal täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität/ICANS überwacht werden. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome einer neurologischen Toxizität/eines ICANS auftreten. Die Vitalzeichen und Organfunktionen müssen in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung überwacht werden.

Patienten mit neurologischen Toxizitäten/ICANS vom Schweregrad 2 oder höher müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Pulsoximetrie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten muss eine intensiv-

medizinische supportive Behandlung angewendet werden. Je nach klinischer Indikation sind nicht sedierende Antikonvulsiva zur Vorbeugung von Krampfanfällen bei Nebenwirkungen 2. oder höheren Grades in Erwägung zu ziehen. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um die neurologischen Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Yescarta aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab (bei gleichzeitig auftretendem CRS) und/oder Kortikosteroiden für mittelgradige, schwere oder lebensbedrohliche neurologische Nebenwirkungen ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Schweregrad 2	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-19 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, wenn nicht bereits andere Kortikosteroide gegeben werden. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 3	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-19 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Zusätzlich Dexamethason 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 4	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-19 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös zusammen mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös über 2 weitere Tage fortführen; wenn eine Besserung eintritt, wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, 1.000 mg Methylprednisolon dreimal täglich intravenös oder alternative Therapie ^a in Erwägung ziehen.	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen; wenn eine Besserung eintritt, wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, 1.000 mg Methylprednisolon dreimal täglich intravenös oder alternative Therapie ^a in Erwägung ziehen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
<p>a. Alternative Therapie beinhaltet (aber ist nicht darauf beschränkt): Anakinra, Siltuximab, Ruxolitinib, Cyclophosphamid, Intravenöse Immunglobuline (IVIG) und Antithymozytenglobulin (ATG). CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome; mg: Milligramm</p>		

Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Yescarta beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten müssen vor, während und nach der Yescarta-Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische antimikrobielle Wirkstoffe sind gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung anzuwenden.

Nach Yescarta-Infusion sind bei Patienten febrile Neutropenien beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektion in Betracht zu ziehen und mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, zu behandeln.

HBV-Reaktivierung

Eine HBV-Reaktivierung, die in manchen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und zum Tod führt, kann bei Patienten auftreten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden. Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Yescarta muss ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchgeführt werden.

Länger anhaltende Zytopenien

Nach Chemotherapie zur Lymphodepletion und Yescarta-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln. Nach Yescarta-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie. Das Blutbild ist nach der Behandlung mit Yescarta zu überwachen.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, kann eine B-Zell-Aplasie auftreten, welche zu einer Hypogammaglobulinämie führt. Hypogammaglobulinämie wurde bei mit Yescarta behandelten Patienten sehr häufig beobachtet. Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Yescarta zu überwachen und durch Infektionsprophylaxe, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen zu handhaben.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es können allergische Reaktionen unter Yescarta-Infusion auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid (DMSO) oder residuales Gentamicin in Yescarta zurückzuführen sein.

Sekundäre Malignome

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

Tumorlysesyndrom (TLS)

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

CD19-negative Erkrankung

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Yescarta bei Patienten vor, die zuvor eine gegen CD19 gerichtete Therapie erhalten haben. Yescarta wird nicht empfohlen, wenn der Patient nach einer früheren Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat.

Es liegen nur begrenzte Daten von mit Yescarta behandelten CD19-negativen Patienten vor und es ist möglich, dass CD19-negative Patienten im Vergleich zu CD19-positiven Patienten einen geringeren Nutzen aus der Behandlung ziehen. Patienten mit einem gemäß Immunhistochemie CD19-negativen Status können trotzdem CD19 exprimieren und es wurde gezeigt, dass diese einen Nutzen aus der Behandlung mit Yescarta ziehen. Die potenziellen Risiken und der mögliche Nutzen im Zusammenhang mit der Behandlung von CD19-negativen Patienten mit Yescarta sollten in Betracht gezogen werden.

Langzeit-Nachbeobachtung

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

Sonstige Bestandteile (Natrium)

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Yescarta durchgeführt.

Lebendimpfstoffe

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Yescarta hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund des Potenzials neurologischer Ereignisse, einschließlich veränderter mentaler Fähigkeiten oder Krampfanfälle, müssen Patienten nach der Infusion mindestens

8 Wochen lang oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

Überdosierung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Es handelt sich bei Axi-Cel um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [2].

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

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

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

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

Für Axi-Cel liegt kein Annex IV des European Public Assessment Reports (EPAR) vor. Es finden sich jedoch entsprechende Angaben in Annex IID [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Kernelemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung der medizinischen Einrichtung

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

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

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

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

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

- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Sicherstellung einer angemessenen Überwachung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten
- Sicherstellung, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden
- Sicherstellung, dass detaillierte Anweisungen über das Auftauverfahren bereitgestellt werden
- Sicherstellung, dass vor Ort mindestens 1 Dosis Tocilizumab für jeden Patienten vor der Behandlung mit Yescarta zur Verfügung steht; in dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, Sicherstellung, dass in der Klinik geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Schulungsprogramm für Patienten

Information und Aufklärung der Patienten zu:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-21: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
Nicht interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-Authorisation Safety Study (PASS)]: Zur Untersuchung des Sicherheitsprofils, einschließlich Langzeitsicherheit bei Patienten mit malignen Erkrankungen der B-Lymphozyten, die nach der Markteinführung mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt werden, soll der Antragsteller eine Registerstudie durchführen und einreichen.	<ul style="list-style-type: none"> •Aktualisierungsberichte: Jährliche Sicherheitsberichte und 5-Jahres-Zwischenberichte •Abschlussbericht der Studienergebnisse: Dezember 2038
PASS: Post-Authorisation Safety Study	

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Informationen entstammen dem RMP Version 8.0 für Yescarta [3].

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie
Wichtige potenzielle Risiken	Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung der GVHD Übertragung von infektiösen Erregern über das Produkt Verringerung der Lebensfähigkeit des Produktes aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion ^a CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell-Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts
Fehlende Informationen	Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit
<p>a: Im Dossier zur Nutzenbewertung von Axi-Cel für das Anwendungsgebiet DLBCL wurde dieser Punkt irrtümlich als "Verringerung der Anwendbarkeit des Produktes aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion" übersetzt. Dies wurde hier und in den folgenden Tabellen korrigiert.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); RCR: Replikationskompetente Retroviren (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlysesyndrom; GVHD: Graft-Versus-Host-Disease</p>	

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-23: Pharmakovigilanzplan

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
<i>Kategorie 1 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind</i>				
KT-EU-471-0117 (PASS): Nicht interventionelle Langzeitstudie mit Patienten, die Yescarta zur	Zusätzliche Charakterisierung der identifizierten Risiken, weitere Auswertung von potenziellen Risiken und fehlenden Informationen	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS	Einreichung des Abschlussberichts	14. November 2040

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Behandlung von r/r DLBCL oder PMBCL erhalten haben Laufend		Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität RCR TLS Verschlechterung der GVHD CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit		
<i>Kategorie 2 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt</i>				
Keine				
<i>Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i>				
KTE-C19-101 (ZUMA-1) Multizentrische Phase 1/2 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von KTE-C19 bei Patienten mit refraktärem aggressivem NHL Laufend	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel bei refraktärem aggressivem NHL	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung der GVHD	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht Kohorte 1 und 2 Finaler Bericht Kohorte 3	Jährlich 31.08.2031 31.10.2032

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
		CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Neues Auftreten einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit		
KTE-C19-105 (ZUMA-5): Multizentrische Phase 2 Studie mit Axi-Cel bei Patienten mit r/r iNHL Laufend	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit r/r iNHL	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung der GVHD CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Neues Auftreten einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht	Jährlich 30.04.2036

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
KTE-C19-106 (ZUMA-6): Multizentrische Phase 1-2 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von KTE-C19 in Kombination mit Atezolizumab bei Patienten mit refraktärem DLBCL Laufend	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel in Kombination mit Atezolizumab bei Patienten mit refraktärem DLBCL	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung der GVHD CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell-Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientengruppen Neues Auftreten einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht	Jährlich 31.08.2033
<p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); EU: Europäische Union; GVHD: Graft-Versus-Host-Disease; iNHL: Indolentes Non-Hodgkin Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PASS: Post Authorisation Safety Study; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PSUR: Periodic Safety Update Report; RCR: Replikationskompetente Retroviren (Replication-Competent Retrovirus); r/r: Rezidiert oder refraktär; TLS: Tumorlysesyndrom</p>				

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 4	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal • Informationskarte für Patienten • Kontrolliertes Distributions-Programm 	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>KT-EU-471-0117: 14.11.2040</p> <p>ZUMA-1: 31.10.2032</p> <p>ZUMA-5: 30.04.2036</p> <p>ZUMA-6: 31.08.2033</p>
CRS	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal • Informationskarte für Patienten • Kontrolliertes Distributions-Programm 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Follow-up-Fragebogen für Ereignisse</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>KT-EU-471-0117: 14.11.2040</p> <p>ZUMA-1: 31.10.2032</p> <p>ZUMA-5: 30.04.2036</p> <p>ZUMA-6: 31.08.2033</p>
Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>KT-EU-471-0117: 14.11.2040</p> <p>ZUMA-1: 31.10.2032</p> <p>ZUMA-5: 30.04.2036</p> <p>ZUMA-6: 31.08.2033</p>
Infektionen	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>KT-EU-471-0117: 14.11.2040</p> <p>ZUMA-1: 31.10.2032</p> <p>ZUMA-5: 30.04.2036</p> <p>ZUMA-6: 31.08.2033</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Hypogammaglobulinämie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Sekundäre Malignität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden zur Handhabung und Art der Anwendung des Produktes (Yescarta) und Empfehlungen zur Probenentnahme bei sekundären Malignomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Immunogenität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.8 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
RCR	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
TLS	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Verschlechterung der GVHD	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Übertragung von infektiösen Erregern über das Produkt	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.2 Packungsbeilage Abschnitt 3 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Verringerung der Lebensfähigkeit des Produkts aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden zur Handhabung und Art der Anwendung des Produktes (Yescarta) und Empfehlungen zur Probenentnahme bei sekundären Malignomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
CD19-negatives Rezidiv	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
CAR-T-Zell-Persistenz in rezidivierten Patienten	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Versagen bei der Produktion eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040
Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 5.1 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Langzeitsicherheit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14 Nov 2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); EU: Europäische Union; GVHD: Graft-Versus-Host-Disease; RCR: Replikationskompetente Retroviren (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlysesyndrom		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Axi-Cel unterliegt den „Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V (ATMP-QS-RL)“ [4].

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation von Axi-Cel sowie der EPAR inklusive der Annexe herangezogen. Darüber hinaus wurde auf die „Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-QS-RL)“ verwiesen.

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. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Yescarta[®]: EPAR - Product information. 2023.
3. Kite Pharma Inc. EU Risk Management Plan for Yescarta[®] (axicabtagene ciloleucel). Version 8.0. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie_BAnz.pdf. [Zugriff am: 21.06.2023]

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Blutbild-Untersuchung	Das Blutbild ist nach der Yescarta-Infusion zu überwachen. (S. 4, Abschnitt 4.4)	ja
2	Bestimmung von Immunglobulinen	Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Yescarta zu überwachen und durch Infektionsprophylaxe, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen zu handhaben. (S. 4, Abschnitt 4.4)	ja
3	Screening auf HBV, HCV und HIV	Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Yescarta muss ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchgeführt werden. (S. 4, Abschnitt 4.4)	ja
HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation für Axi-Cel (Yescarta[®]) ist Oktober 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25 werden durch den EBM abgebildet.

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

Es wurde die Version 2023/Q1 des EBM-Katalogs verwendet.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend

nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.