

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: 27.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
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.....	14
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.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	81
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	106
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	110
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	112
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	112
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	116
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	116
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	128
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	129
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	131
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	139
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	139
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	139
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	141
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	143

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann-Arbor .....	17
Tabelle 3-2: Inzidenzfallzahlen für das DLBCL (ICD-10 C83.3) .....	25
Tabelle 3-3: Fallzahlen 5-Jahres-Prävalenz für das DLBCL (ICD-10 C83.3).....	26
Tabelle 3-4: Inzidenz des DLBCL in Deutschland 2024 bis 2029 .....	27
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation – GKV-Versicherte insgesamt .....	32
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen .....	41
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen ....	46
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen .....	50
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen ....	54
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen .....	55
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen ....	60
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBl nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT infrage kommen.....	65
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBl nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie die nicht für eine HDT infrage kommen.....	72
Tabelle 3-16: Kosten der Behandlung mit Axi-Cel .....	76
Tabelle 3-17: Kosten der autologen Stammzelltransplantation .....	78
Tabelle 3-18: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation.....	80
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen. ....	82
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen. ....	89

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	95
Tabelle 3-22: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion .....	96
Tabelle 3-23: Verbrauch und Kosten von Paracetamol und Dimetinden im Rahmen der Prämedikation vor der Gabe von Rituximab.....	97
Tabelle 3-24: Verbrauch und Kosten von Mannitol und Natriumchlorid im Rahmen der Induktionschemotherapien R-DHAP und R-GDP .....	97
Tabelle 3-25: Verbrauch und Kosten von Mesna im Rahmen der Induktionschemotherapie R-ICE.....	98
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen.....	98
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen. ....	104
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen.....	106
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen.....	110
Tabelle 3-30: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS.....	121
Tabelle 3-31: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS .....	123
Tabelle 3-32: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung .....	131
Tabelle 3-33: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation .....	132
Tabelle 3-34: Pharmakovigilanzplan .....	133
Tabelle 3-35: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	135
Tabelle 3-36: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	142

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Lymphknotenregionen.....	18
Abbildung 3-2: Übersicht der Patientenanteile bezüglich HDT-Eignung und CAR-T-Zell- Therapie-Eignung.....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABC	Aktivierte B-Zelle (Activated B-Cell)
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
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
BCL	B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma)
BCNU	Carmustin
BEAM	Carmustin (BCNU) + Etoposid + Cytarabin (Ara-C) + Melphalan
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CC	Komplikationen oder Komorbidität (Complication or Comorbidity)
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrom)
CT	Computertomografie
CVID	Variables Immundefektsyndrom (Common Variable Immunodeficiency)
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)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EK	Einkaufspreis
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fraction of inspired Oxygen)
FL	Follikuläres Lymphom
FPK	Fallpauschalenkatalog
FPV	Fallpauschalenvereinbarung
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
HBc	Hepatitis-B Core
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDT	Hochdosistherapie
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HHV-6	Humanes Herpesvirus 6
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICE	Ifosamid + Carboplatin + Etoposid
IL	Interleukin
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin Lymphom
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IU	International Unit
i.v.	intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
Kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LDH	Lactatdehydrogenase
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
M <sup>2</sup>	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
Max	Maximum
Mg	Milligramm
Min	Minimum
ML	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomografie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
n.z.	Nicht zutreffend
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Post-Authoisation Safety Study
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
p.o.	Peroral (per os)
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab
PSUR	Periodic Safety Update Report
r/r	Rezidiert/refraktär
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n
R-DHAP	Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin
R-GDP	Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin
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 erythematoses
Stk	Stück
STROSA	Berichtsformat für Sekundäranalysen (Standardized Reporting of Secondary Data Analyses)
TLS	Tumorlysesyndrom
TNF	Tumornekrosefaktor
UV	Ultraviolettstrahlung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZE	Zusatzentgelte
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 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<sup>®</sup> 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].

Das vorliegende Dossier wird auf Basis der Befristung der Geltungsdauer des am 21. Dezember 2023 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichten Beschlusses für die Patientengruppe a) eingereicht. Die Befristung wurde vom G-BA bis zum 01. Juli 2024 beschlossen. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurde vom G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Patientengruppe a) festgelegt [2]:

a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind:

○ Induktionstherapie mit:

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) *oder*
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) *oder*
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

### 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). Im Rahmen dieser Beratung war die zVT für die Patientengruppe a) vom G-BA wie folgt festgelegt worden [3]:

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 wurden vom G-BA als Bestandteil der Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe für Patienten, die für eine Hochdosistherapie (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 [3].

Im Rahmen der bereits erfolgten Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890) wurde vom G-BA unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität die zVT für die Patientengruppe a) wie folgt konkretisiert [2]:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind:
  - Induktionstherapie mit:
    - • R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) *oder*
    - • R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) *oder*
    - • R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

Der G-BA legte in seinem Beschluss vom 21. Dezember 2023 für die Patientengruppe a) „Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind“ eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. Juli 2024 fest [4]. Die Befristung betrifft nicht die Patientengruppe b) (Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen); auf die Patientengruppe b) wird im vorliegenden Dossier nicht näher eingegangen.

Gilead folgt dem G-BA hinsichtlich der in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890 festgelegten zVT für die Patientengruppe a) [2].

Der G-BA weist in seinen Tragenden Gründen darauf hin, dass das HGBL erst seit der Aktualisierung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wird, davor jedoch unter DLBCL subsummiert worden war. Daher zieht der G-BA bei der Bestimmung der zVT Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen waren, sowohl für das DLBCL als auch das für HGBL in Betracht [2].

Wenn im Rahmen des vorliegenden Dossiers von DLBCL die Rede ist, inkludiert dies auch das HGBL.

*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 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 ( $\leq 12$  Monate) eine Therapie mit AxiCel oder Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) empfohlen. Da jedoch Axi-Cel als bewertungsgegenständlicher Wirkstoff als zVT ausscheidet und für Liso-Cel aufgrund der erst im Mai 2023 erfolgten Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet noch keine ausreichende Evidenz vorliegt, legte der G-BA in der Beratung am 10. März 2023 die bisherige Standardbehandlung von Patienten in der Indikation (platinbasierte Induktionstherapie gefolgt von einer HDT und autologen Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) oder allogenen Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) als zVT fest. Die im Rahmen der Beratung am 10. März 2023 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 + Cisplatin, R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid). Der G-BA bestätigt dieses Vorgehen in seinen Tragenden Gründen zum Nutzenbewertungsverfahren 2022-11-15-D-890, da die von ihm genannten Therapieoptionen die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien abbilden [2]. Er weist jedoch darauf hin, dass aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum Nutzenbewertungsverfahren 2022-11-15-D-890 hervorgeht:

*„[...] dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.“ [2].*

Die kürzlich erfolgte Aktualisierung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) spiegelt durch die Aufnahme der chimären Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie als Empfehlung für DLBCL-Patienten mit einem frühen Rezidiv bzw. primär refraktäre Patienten und die Einteilung in „CAR-T-fähig“ bzw. „nicht CAR-T-fähig“ den Paradigmenwechsel in der Versorgung dieser Patienten wider [5].

### 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, den Tragenden Gründen zum Beschluss von Axi-Cel vom 21. Dezember 2023 sowie der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA am 10. März 2023.

### 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<sup>®</sup> Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand der Information: April 2024.
2. 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). Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.03.2024]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-340. 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6361/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6361/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.04.2024]
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand: Januar 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 11.03.2024]

## 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 WHO aus dem Jahr 2022 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]. Eine prognostische Rolle spielt darüber hinaus auch die Translokation von MYC, 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]. Seit der Aktualisierung der WHO-Klassifikation 2022 gilt das HGBL als eigene Entität und wird nicht mehr unter DLBCL subsummiert [2].

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 ist 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 3-1 dargestellt.

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

<b>Stadium I</b>	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
<b>Stadium I<sub>E</sub></b>	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion mit Wachstum in extranodales Gewebe (per continuitatem) oder Vorliegen eines einzigen primär extranodal lokalisierten Herdes
<b>Stadium II</b>	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
<b>Stadium II<sub>E</sub></b>	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells mit Einwachsen in extranodales Gewebe (per continuitatem)
<b>Stadium III</b>	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>Stadium III<sub>E</sub></b>	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells mit Einwachsen (per continuitatem) in extranodales Gewebe
<b>Stadium IV</b>	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
<b>Suffix S</b>	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten)
<b>Zusatz A</b>	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome
<b>Zusatz B</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]	

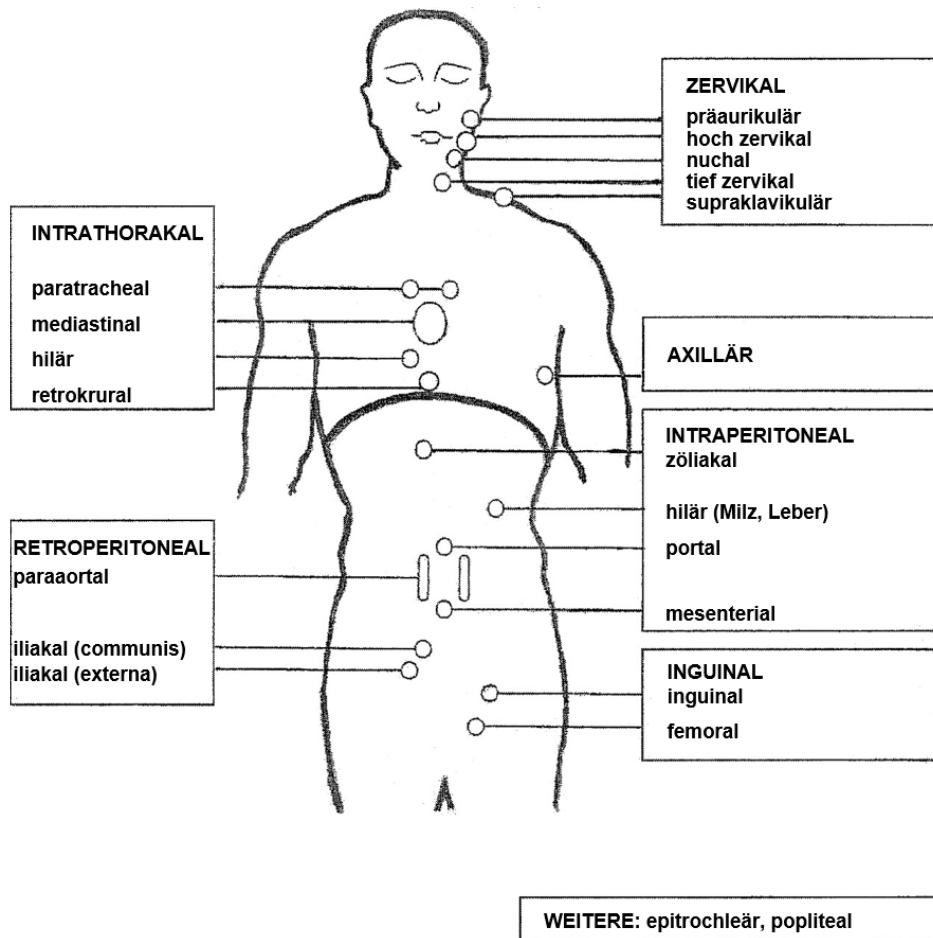


Abbildung 3-1: Lymphknotenregionen

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 ( $\leq 60$  Jahre vs.  $> 60$  Jahre)
- Stadium nach Ann-Arbor-Klassifikation (I, II vs. III, IV)
- Extranodale Manifestationen (0-1 vs.  $\geq 2$ )
- 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 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 Keimzentrums-B-Zellen (Germinal Center B-Cell, GCB)-Subtyps haben eine bessere Prognose im Vergleich zu den Lymphomen des aktivierten B-Zellen (Activated B-Cell, ABC)-Subtyps [10].

Derzeit beträgt das 5-Jahres-Überleben für DLBCL-Patienten nach Erstlinientherapie mit Rituximab und Polychemotherapie (R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin] + Vincristin [Oncovin<sup>®</sup>] + 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 rezidiviertem und refraktärem DLBCL hat sich die Prognose mit der Zulassung der CAR-T-Zell-Therapien 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 rezidiviertem oder 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 Induktionschemotherapie leben nach zwei Jahren noch 20% der Patienten [16]. Die Therapie des rezidivierten/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 rezidiviert 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 sehr heterogene, neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems, die mit einem Anteil von 30-40% zu den häufigsten NHL bei Erwachsenen zählt [1]. Gemäß WHO gehört sowohl das DLBCL als auch das HGBL zu den reifzelligen aggressiven B-Zell-NHL [2], welche sich durch einen schnellen und aggressiven Verlauf auszeichnen und unbehandelt tödlich verlaufen [6]. 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, 10]. Im Rahmen dieser Chemoimmuntherapie 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 mit einem Frührezidiv, sog. Hochrisikopatienten, die kurative Therapieoption einer CAR-T-Zell-Therapie zur Verfügung, die seit 2022 in den nationalen und internationalen Leitlinien als Standard in dieser Situation empfohlen wird [6, 7, 20]. Voraussetzung hierfür ist eine Eignung der Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie. Ob ein Patient geeignet ist, sollte patientenindividuell und produktabhängig entschieden werden. Mögliche, jedoch nicht absolute, Kontraindikationen für beispielsweise Axi-Cel sind moderate bis schwere renale, kardiale und hepatische Komorbiditäten. Im Gegensatz zu einer ASCT können auch ältere Patienten von einer CAR-T-Zell-Therapie profitieren, da es keine Einschränkung hinsichtlich des Alters gibt. Darüber hinaus kann die CAR-T-Zell-Therapie auch nicht-Hochdosis-fähigen Patienten angeboten werden [6].

Patienten mit einem Spätrezidiv nach der Erstlinientherapie wird eine kurative ASCT empfohlen, sofern diese für eine im Rahmen der ASCT durchgeführte HDT geeignet sind.

Empfohlen wird diese Therapie in der Regel jüngeren Patienten (<60 Jahre), Voraussetzung hierfür ist, dass diese auf die Induktionstherapie ansprechen [6, 7]. Die empfohlene Induktionstherapie 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, 21]. Bei Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind bzw. auf diese nicht ansprechen, kann eine Therapie mit Rituximab und Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (Pola-BR), eine Therapie mit dem humanisierten und Fc-modifizierten Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid oder eine Chemoimmuntherapie durchgeführt werden [6, 7, 22, 23].

Erleiden Patienten mit einem Frührezidiv nach der Erstlinientherapie ein erneutes Rezidiv nach einer CAR-T-Zell-Therapie, so kann ggf. eine alloSCT oder eine Therapie mit dem bispezifischen Antikörper Epcoritamab bzw. dem monoklonalen Antikörper Glofitamab erfolgen. Patienten mit einem Spätrezidiv nach der Erstlinientherapie, die noch keine CAR-T-Zell-Therapie erhalten haben, sollten diese im Fall eines erneuten Rezidivs bekommen [6].

Die Verfolgung eines kurativen Therapiekonzepts bei Patienten mit einem r/r DLBCL erscheint insbesondere dann erfolgversprechend, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Chemoimmuntherapie anspricht [6]. Kommen Patienten mit einem Frührezidiv nicht für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage, oder kann bei Patienten mit einem Spätrezidiv aufgrund des Alters oder von Komorbiditäten keine ASCT durchgeführt werden, so sind die Behandlungsoptionen begrenzt, ggf. kommt bei diesen Patienten eine Therapie mit Pola-BR, Tafasitamab + Lenalidomid, ab dem zweiten Rezidiv Epcoritamab bzw. Glofitamab oder eine Chemoimmuntherapie infrage [6]. Die Durchführung einer Chemoimmuntherapie sollte mit einem weniger intensiven Chemoimmuntherapie-Protokoll, wie R-GemOx (Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin) erfolgen [7]. Alternativ kann für die Patienten auch ein Einschluss in eine klinische Studie erwogen werden [10]. Oftmals ist aber nur noch eine palliative Behandlung möglich [6].

### **Limitationen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten**

Die Entscheidung, welche Therapie bei Patienten mit einem r/r DLBCL durchgeführt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab und muss nach Abwägung des Nutzens der Therapie gegen deren Risiken patientenindividuell getroffen werden. Viele Wirkstoffe, die in den etablierten systemischen antineoplastischen Therapien des DLBCL zur Anwendung kommen, sind oftmals nicht für das Anwendungsgebiet des r/r DLBCL zugelassen und besitzen darüber hinaus im Rezidiv keine ausreichende Wirksamkeit. Durch die wiederholte Gabe der Wirkstoffe im Rahmen einer systemischen Therapie entstehen außerdem häufig kumulative toxische Effekte, so zeigen z. B. das im R-CHOP-Protokoll enthaltene Doxorubicin und andere Anthrazykline kumulative kardiotoxische Effekte, die sowohl akuter als auch chronischer Form sein können [24], während für den im R-ICE-Protokoll enthaltenen Topoisomerase-Hemmer Etoposid eine kumulative Toxizität in Bezug auf sekundäre Leukämien diskutiert wird [25]. Zudem können die eingesetzten Chemotherapeutika zu Infertilität führen, sodass die Patienten

vor Behandlungsbeginn über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden sollten [6, 10]. Der gegen CD20 gerichtete Antikörper Rituximab, dessen Hinzunahme zu verschiedenen Chemotherapie-Protokollen zu einer signifikanten Verbesserung der Behandlungsergebnisse führte [17], ist nur wirksam in Tumoren, die eine CD20-Expression aufweisen. Da die Expression von CD20 im Laufe der Therapie mit Rituximab verloren gehen kann [26], ist auch der Einsatz von Rituximab limitiert.

Der Wirkstoff Polatuzumab Vedotin ist seit Januar 2020 zugelassen und wird in Kombination mit Rituximab und Bendamustin bei Patienten mit einem r/r DLBCL 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 daher sorgfältig abgewogen werden, um deren Erfolg nicht zu gefährden [7, 20].

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 [29]. Daher spielt sie in der Versorgung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Rolle mehr; sie ist v. a. eine therapeutische Option für Patienten nach Versagen einer CAR-T-Zell-Therapie [6]. Eine ASCT ist nur für jüngere Patienten (<60 Jahre), die für eine HDT geeignet sind und auf die Induktionschemotherapie ansprechen, eine Therapieoption [6, 7].

### **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, 21, 30]. Insbesondere Patienten mit einem Rezidiv/einer refraktären Erkrankung innerhalb von 12 Monaten, sogenannte Hochrisikopatienten, haben eine schlechtere Prognose und weisen ein geringeres Gesamtüberleben auf als Patienten mit einem späteren Rezidiv [21, 31, 32]. Zudem sprechen Hochrisikopatienten nach einer Erstlinientherapie schlechter auf eine Zweitlinientherapie an, als Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv/eine refraktäre Erkrankung aufweisen [31]. 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, die auf ein kuratives Therapiekonzept in der Erstlinie ansprechen, ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 70% aufweisen und somit durchaus gute Überlebenschancen haben [1], stellen r/r aggressive B-Zell-Lymphome bei Nicht-Ansprechen auf die Therapie mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr weiterhin eine große Herausforderung dar [15, 16, 33]. Vor Zulassung der CAR-T-Zell-Therapien war eine ASCT mit vorangehender intensiver Induktionschemotherapie und konsolidierender HDT ein kurativer Therapieansatz in der Zweitlinie; die Entscheidung, ob eine ASCT durchgeführt

werden kann, muss jedoch patientenindividuell getroffen werden. Zahlreiche Auswertungen zeigen, dass 50 bis 70 % der Patienten mit r/r DLBCL für eine ASCT infrage kommen [30, 34, 35]. Der deutlich kleinere Anteil wird aufgrund hohen Alters, Komorbiditäten oder eines allgemein schlechten körperlichen Zustands als ungeeignet eingestuft. Ihnen bleibt im Folgenden die erneute Behandlung mit einer Chemoimmuntherapie, der Wechsel in ein palliatives Therapiekonzept oder der Einschluss in eine klinische Studie, um von experimentellen Therapien zu profitieren [6, 10]. Auf diese Optionen fallen letztendlich leider auch viele Patienten zurück, die ursprünglich für eine ASCT vorgesehen waren. Etwa die Hälfte von ihnen spricht ungenügend auf die Induktionschemotherapie 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 [21, 32]. Nur etwa 21% dieser Patienten profitieren nachhaltig von einer ASCT in der Zweitlinie [21]. 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 [36].

Die Zulassung der CAR-T-Zell-Therapien hat zu einem Paradigmenwechsel in der Versorgung von Patienten mit einem r/r DLBCL geführt: für Hochrisikopatienten, die innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren oder primär refraktär sind, wird in den Leitlinien eine CAR-T-Zell-Therapie mit Axi-Cel oder Liso-Cel empfohlen [6, 7, 20]. Eine ASCT wird nur noch bei Patienten mit einem Rezidiv >12 Monaten (Spätrezidiv) empfohlen, hierfür müssen die Patienten für eine HDT im Rahmen der ASCT geeignet sein (Hochdosisfähig) [6]. Auch die allogene Stammzelltransplantation ist keine Therapieoption mehr in der Versorgung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet; sie ist v. a. eine therapeutische Option für Patienten nach Versagen einer CAR-T-Zell-Therapie [6]. Im klinischen Alltag spielt bei Patienten mit einem Rezidiv  $\leq$ 12 Monaten (Frührezidiv) die Hochdosisfähigkeit der Patienten zwar weiterhin eine Rolle, in den Leitlinien ist jedoch für die Therapieentscheidung v. a. die CAR-T-Zell-Therapie-Fähigkeit der Patienten von Bedeutung [6, 7].

Mit der Empfehlung der CAR-T-Zell-Therapie in den Leitlinien ist die CAR-T-Zell-Therapie als Standard in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit einem Frührezidiv etabliert [6, 7] und sollte auch älteren Patienten, die möglicherweise nicht für eine der im Rahmen einer Stammzelltransplantation durchgeführten HDT infrage kommen, angeboten werden [6]. Daten aus dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) belegen, dass im Versorgungsalltag das mediane Alter der Patienten, die eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten, ungefähr 60 Jahre beträgt und die Altersspanne sich dabei bis auf 83 Jahre erstreckt [37].

Klar definierte Kriterien zur Eignung einer CAR-T-Zell-Therapie sind zwar aktuell nicht verfügbar, jedoch haben Erfahrungen aus der Praxis gezeigt, dass eine CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten durchführbar ist, die für eine ASCT nicht infrage gekommen wären [38]. Schätzungen zufolge sind ca. 70% der Patienten mit einem frühen Rezidiv in der Zweitlinie für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet [39]. Mit Zulassung der CAR-T-Zell-Therapien können auch Patienten, die sich z. B. auf Grund des hohen Alters oder Komorbiditäten nicht für eine HDT mit nachfolgender Stammzelltransplantation eignen, Therapieoptionen angeboten werden, die nicht nur die Möglichkeit einer potenziell kurativen Behandlung bieten, sondern



auch die Toxizitäten der über mehrere Zyklen verabreichten Chemotherapien begrenzen. Eine CAR-T-Zell-Therapie ist somit bei einem größeren Patientenkollektiv einsetzbar, unabhängig davon, ob diese HDT-fähig sind oder nicht, wie auch der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Nutzenbewertungsverfahren zu Axi-Cel (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890) feststellte [40].

### **Bedarfsdeckung durch Axi-Cel**

Für die Behandlung von Patienten mit einem r/r DLBCL in der Zweitlinie besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und kurativen Therapieoptionen. Bedingt ist dies vor allem durch das schlechte Ansprechen vieler r/r DLBCL-Patienten auf die Induktionschemotherapie und die daraus resultierende Tatsache, dass nur ein Bruchteil aller Patienten Zugang zu einer Stammzellentherapie – der vor Zulassung der CAR-T-Zellen einzigen kurativen Therapieoption in der Zweitlinie – erhält.

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 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate fast 43%, also annähernd die Hälfte der Patienten war somit nach 5 Jahren noch am Leben [42]. Nach der Zulassung erhobene Daten aus der Praxis bestätigten die positiven Ergebnisse der klinischen Studie [37, 43-45]. Seit 2022 ist Axi-Cel auch in der Zweitlinientherapie von Patienten mit einem r/r DLBCL zugelassen [41]. Die signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Zulassungsstudie ZUMA-7 (siehe auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers) führte zur Aufnahme von Axi-Cel in die Leitlinie der DGHO als Standardzweitlinientherapie bei Patienten mit einem Frührezidiv [6]. Die hohe Wirksamkeit einer CAR-T-Zell-Therapie und das sehr gute Ansprechen der Patienten hat einen Paradigmenwechsel im Umgang mit r/r DLBCL-Patienten bewirkt, die frühere Einteilung in „Hochdosisfähig“ bzw. „Nicht-Hochdosisfähig“ spielt bei Patienten mit einem Frührezidiv im klinischen Alltag zwar weiterhin eine Rolle, in den Leitlinien ist jedoch für die Therapieentscheidung v. a. von Bedeutung, ob die Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind oder nicht [6, 7].

Axi-Cel erweitert als CAR-T-Zell-Therapie die kurativen Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit einem r/r DLBCL. Die Gabe erfolgt als einmalige Infusion [41]. Die Wirksamkeit der CAR-T-Zell-Therapie scheint dabei nicht vom molekularen Profil des Tumors abhängig zu sein [29]. Auch das Alter der Patienten spielt keine Rolle, sodass eine CAR-T-Zell-Therapie auch für ältere Patienten, die ggf. nicht geeignet für eine HDT sind, infrage kommt [6]. Somit steht die CAR-T-Zell-Therapie einem breiten Patientenkollektiv zur Verfügung. Derzeit gibt es in Deutschland über 40 zertifizierte Behandlungszentren [46], in denen seit Einführung über 1.099 Patienten mit Axi-Cel behandelt werden [47]. Axi-Cel zeichnet sich durch eine hohe Herstellungseffizienz sowie eine schnelle Verfügbarkeit aus [48, 49]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten mit einem r/r DLBCL mit Axi-Cel eine wirksame und langanhaltende Therapie zur Verfügung steht, die einen kurativen Ansatz verfolgt.

### 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, 32]. Die Orphanet-Berichtsreihe gibt auf Basis der Mittelwerte europäischer Daten für das DLBCL eine geschätzte Prävalenz von 48 pro 100.000 Personen an [50]. Aufgrund der kurzen Überlebenszeit wird im Folgenden v. a. 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.

#### Inzidenz des DLBCL

Für die Herleitung der Gesamtinzidenz, die als Basis für die nachfolgende Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation dient, werden zunächst die Neuerkrankungsraten von Patienten mit DLBCL zugrunde gelegt. Diese basieren auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zu Patienten, die zwischen 2012 und 2017 erkrankt sind und bis Ende 2017 am Leben waren und im Rahmen des Dossiers zu Liso-Cel auf Anfrage der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA vom ZfKD zur Verfügung gestellt wurden. Bei diesen Zahlen handelt es sich um eine Schätzung auf Basis der Daten aus epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland. Es ist davon auszugehen, dass das HGBCL bereits in den Daten zum DLBCL inkludiert ist, Die genaue Beschreibung der Methodik wird im Dossier zu Liso-Cel erläutert [51].

Die Inzidenzzahlen von 2012-2017 sind in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Inzidenzfallzahlen für das DLBCL (ICD-10 C83.3)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Weiblich</b>	2.430	2.501	2.485	2.607	2.900	3.014
<b>Männlich</b>	2.802	2.876	3.028	3.349	3.471	3.682
<b>Gesamt</b>	5.232	5.377	5.513	5.956	6.371	6.697

Quelle: [51]  
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

### Prävalenz des DLBCL

Die Zahlen zur Prävalenz des DLBCL basieren ebenfalls auf Daten des ZfKD, die im Rahmen des Dossiers zu Liso-Cel vom ZfKD zur Verfügung gestellt worden waren [51]. Hierbei handelt es sich ebenfalls um Schätzungen. Die Fallzahlen zur 5-Jahres-Prävalenz sind in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Fallzahlen 5-Jahres-Prävalenz für das DLBCL (ICD-10 C83.3)

Jahre	Gesamt
Weiblich	8.410
Männlich	10.055
Gesamt	18.465
Quelle: [51] DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)	

*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, geht allerdings von einem Anteil bei Männer und Frauen von je 33% (C83.3) an allen Neuerkrankungen (C82-C88) aus [52]. 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.

Für die Änderungen hinsichtlich der Inzidenz wurden die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2024-2027 dem Dossier zu Liso-Cel [51] entnommen und anhand der dort beschriebenen mittleren jährlichen Steigerungsrate von 5,06% die prognostizierten Zahlen für 2028 und 2029 berechnet (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz des DLBCL in Deutschland 2024 bis 2029

Jahr	Inzidenz (Fallzahl) <sup>a</sup>
2024	9.460 <sup>a</sup>
2025	9.939 <sup>a</sup>
2026	10.442 <sup>a</sup>
2027	10.970 <sup>a</sup>
2028	11.525 <sup>b</sup>
2029	12.109 <sup>b</sup>

a: Zahlen stammen aus dem Dossier zu Liso-Cel [51]  
b: Berechnung unter Annahme einer steigenden Inzidenz um 5,06% pro Jahr gemäß Dossier zu Liso-Cel [51, 53]  
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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind  <b>1.040–1.597</b>	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind  <b>908–1.394</b>
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 3-5 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, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist [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, 54, 55]. Die Annahme, dass eine solche Einschränkung nach Alter in der klinischen Praxis umgesetzt wird, kann somit nicht getroffen werden. Auswertungen des deutschen Registers für Stammzelltransplantationen ergeben eine Altersspanne für Axi-Cel von 20-83 Jahren [37].

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt, basierend auf der unter Abschnitt 3.2.3 für das Jahr 2024 prognostizierten Anzahl von 9.460 neuerkrankten erwachsenen Patienten mit DLBCL, in mehreren Schritten, welche im Folgenden dargestellt werden. Grundsätzlich kann die Zahl von 9.460 Patienten überschätzt sein, da aufgrund einer zunehmend differenzierten Diagnose und Codierung des DLBCL die im Dossier zu Liso-Cel ermittelte Steigerungsrate möglicherweise zu hoch ist ([56]). Der G-BA sieht jedoch in der Herleitung der Zielpopulation im Verfahren zu Liso-Cel „[...] eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [...], die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.“ ([40]). Zur konsistenten Bestimmung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet wird daher im vorliegenden Dossier von dieser Zahl ausgegangen.

### **Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL, die eine Erstlinientherapie erhalten**

Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien zur Behandlung des DLBCL ist eine Behandlung mit R-CHOP Standardtherapie in der Erstlinie [6, 7, 10]. Es wird entsprechend davon ausgegangen, dass prinzipiell alle Patienten eine Erstlinientherapie erhalten. Daraus ergeben sich 9.460 erwachsene Patienten mit DLBCL, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

### **Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL mit Versagen der Erstlinientherapie**

Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien zur Behandlung des DLBCL ist eine Behandlung mit R-CHOP die Standardtherapie in der Erstlinie [6, 7, 10]. Derzeit werden zwischen 55% und 70% der DLBCL-Patienten im Zuge ihrer Erstlinientherapie geheilt [1, 57]. Bei 30-45% der Patienten kommt es jedoch zu einem Rezidiv oder Refraktärität [17, 21, 30]. Angewandt auf eine Inzidenz von 9.460 Patienten ergeben sich daraus 2.838-4.257 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 [55, 58-60]. 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 [61]. 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 [54, 55, 62-65].

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) [6]. In einer früheren Version der DGHO-Leitlinie wurde außerdem eine Kombination aus Rituximab und Bendamustin (R-Bendamustin) empfohlen [66]. Evidenz zur Wirksamkeit dieser alternativen Therapien in dieser Patientenpopulation ist jedoch nur begrenzt verfügbar [58]. 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 [67]. 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 [68]. 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  $\geq 80$  Jahre alt sind, 24,3% beträgt [53, 69]. Insbesondere aufgrund der begrenzten Datenlage für diese Patientengruppe, auf deren Basis keine belastbaren Annahmen zur Wirksamkeit einer Erstlinientherapie getroffen werden können, sowie 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 [70]. Über beide Studienarme hinweg betrug das Gesamtüberleben nach zwei Jahren 80,8 - 82,7%. Wird diese Überlebensrate auf 2.838-4.257 erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach Erstlinientherapie übertragen, ergeben sich noch 2.293-3.521 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 Induktionschemotherapie 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 [39]. Angewendet auf die Gesamtzahl von 2.293-3.521 Patienten mit Versagen der

Erstlinientherapie, ergeben sich anteilig 1.720-2.640 Patienten, die innerhalb eines Jahres rezidivieren oder therapierefraktär sind.

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

Die HDT-Fähigkeit bildet nach wie vor die Basis in Bezug auf das weitere therapeutische Vorgehen. In aktuellen deutschen Leitlinien gibt es bereits neue Empfehlungen. Patienten, deren Refraktärität oder Rezidiv innerhalb eines Jahres auftritt, sollten demnach eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten [6, 7]. Zwar gibt es bisher keine klar definierten Kriterien, wer für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet bzw. nicht geeignet ist, jedoch kann davon ausgegangen werden, dass eine CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten durchführbar ist, die für eine ASCT nicht infrage gekommen wären [38]. Grundsätzlich ist die Entscheidung, ob eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommt patientenindividuell und sollte mit den behandelnden Ärzten besprochen werden. Dennoch sind laut Schätzungen etwa 70% der Patienten mit einem Rezidiv oder Therapierefraktärität innerhalb eines Jahres nach einer Erstlinientherapie für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet [39]. Auf Basis stationärer Abrechnungsdaten aus Deutschland eignen sich 52% bis 69% der Patienten für eine ASCT. Entsprechend ist davon auszugehen, dass sich im Mittel 60,5% für diese Therapieform eignen [35]. Zu den Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind, gehören zum einen Patienten, die für eine ASCT als Zweitlinientherapie geeignet sind – etwa 60,5% der Patienten sind für eine ASCT als Zweitlinientherapie geeignet [35], hierfür ist eine Hochdosisfähigkeit der Patienten Voraussetzung. Es ist davon auszugehen, dass Patienten, die für eine HDT infrage kommen, ebenso für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind. Weiterhin zählen zu den Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind, auch Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind, jedoch aufgrund ihres Alters und milder Komorbiditäten durchaus auch für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen können [39]. Ausgehend von der Annahme, dass das Verhältnis CAR-T-Zell-Therapie-Fähigkeit vs. keine CAR-T-Zell-Therapie-Fähigkeit ungefähr 70% zu 30% beträgt, bestehen die zuvor angenommenen 39,5% Patienten, die nicht für eine ASCT als Zweitlinientherapie geeignet sind – also nicht für eine HDT infrage kommen – aus 30% Patienten, die nicht für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und 9,5% Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind Abbildung 3-2.

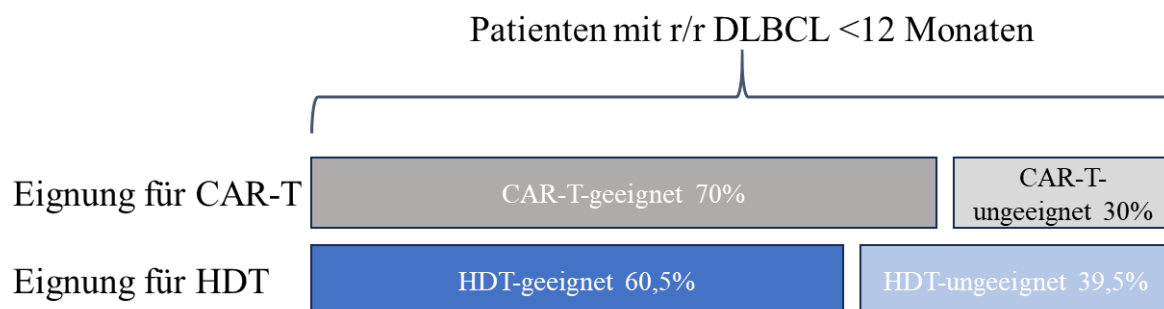


Abbildung 3-2: Übersicht der Patientenanteile bezüglich HDT-Eignung und CAR-T-Zell-Therapie-Eignung

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; HDT: Hochdosistherapie



Ausgehend von 1.720-2.640 Patienten, die innerhalb eines Jahres rezidivieren oder therapierefraktär sind, ergeben sich 1.204-1.848 Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen (70%). Von den Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen, sind 1.040-1.597 auch für eine HDT geeignet und entsprechen somit der Zielpopulation. 163-251 der Patienten für eine mögliche CAR-T-Zell-Therapie sind nicht für eine HDT geeignet.

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

Im Jahr 2022 waren 73.630.000 Personen gesetzlich krankenversichert. Dies entspricht unter Annahme einer Gesamtbevölkerung von 84.358.845 Personen in Deutschland (Stand 31. Dezember 2022) einem Anteil von 87,3% [71, 72]. Wendet man diesen Anteil auf die ermittelte Zielpopulation an, ergibt sich eine Spanne von 1.051-1.613 erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL nach Erstlinientherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind, in der GKV. Von diesen Patienten sind 908-1.394 für eine HDT geeignet, während 143-219 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	9.460	Tabelle 3-4
2	Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL, die eine Erstlinientherapie erhalten	9.460	[6, 7, 10, 53]
3	Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL mit Versagen der Erstlinientherapie	2.293–3.521	[1, 53, 57, 70]
4	Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und innerhalb eines Jahres refraktär sind oder rezidivieren	1.720–2.640	[39, 53]
5	Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen	1.204–1.848	[35, 39, 53]
	davon Patienten, die für eine HDT geeignet sind	<b>1.040–1.597</b>	
	davon Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind	163–251	
6	<b>Anteil GKV-Versicherte</b>		[35, 39, 53, 71, 72]
	Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen	1.051–1.613	
	davon Patienten, die für eine HDT geeignet sind	<b>908–1.394</b>	
	davon Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind	143–219	

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 und für eine HDT geeignet sind	beträchtlich	908–1.394
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. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
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. Stand: Januar 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses->

- [grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html](https://www.grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html). [Zugriff am: 11.03.2024]
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\\_DLBCL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf). [Zugriff am: 11.03.2024]
  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. 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.
  11. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*. 2018;124(24):4622-32.
  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. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas. 2023.
21. 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.
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. Hopfinger G, Jager U, Worel N. CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope. *Hemasphere.* 2019;3(2):e185.
30. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(9):842-58.
31. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna KM, Kuliczkowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(5):544-51.
32. 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.
33. 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.
34. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology 2011, the American Society of Hematology Education Program Book.* 2011;2011(1):498-505.

35. Kurte MS, Siefen A.-C., Poos T., Kron F. Kommen mehr als 50% der DLBCL-Patienten für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage? - Eine Bewertung auf der Grundlage realer stationärer Abrechnungsdaten. 2024.
36. 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.
37. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood*. 2022;140(4):349-58.
38. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *Eur J Cancer*. 2022;175:246-53.
39. 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.
40. 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). Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.03.2024]
41. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand der Information: April 2024.
42. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). Modul 4 A. Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 30. Juni 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6761/2023\\_06\\_30\\_Modul4A\\_Axicabtagene\\_Ciloleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6761/2023_06_30_Modul4A_Axicabtagene_Ciloleucel.pdf). [Zugriff am: 14.03.2024]
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. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med*. 2022;Oct;28(10):2145-54.
45. Locke F, Jacobson C, Ma L, Dong H, Hu Z-H, Siddiqi T, et al. Real-World Outcomes of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Impact of Age and Specific Organ Dysfunction. 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 12; Atlanta 2021.
46. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. CAR-T: Standorte mit Yescarta Therapie. 2024. Verfügbar unter: <https://dag-hszt.de/Yescarta.html>. [Zugriff am: 08.04.2024]
47. Gilead Sciences GmbH. Interne Daten - Datenstand 6. März 2024.
48. Kite Pharma Inc. Herstellung der Kite CAR-T-Zelltherapien - Die Herstellungsprozesse für Yescarta® und Tecartus® im Detail. Oktober 2023.

49. Deutsche Krebsgesellschaft. Fragen und Antworten zur CAR-T-Zell-Therapie. Prof. Ayuk zu den Grundlagen der CAR-T-Zell-Therapie. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/non-hodgkin-lymphome/car-t-zell-therapie-wichtige-fragen-antworten.html>. [Zugriff am: 14.03.2024]
50. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Nummer 2: Krankheiten sortiert nach absteigender Prävalenz, Inzidenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle. November 2023. Verfügbar unter: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen\\_seltener\\_Krankheiten\\_absteigender\\_Pravalenz\\_oder\\_Falle.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf). [Zugriff am: 05.04.2024]
51. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®). Modul 3A - Erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 26. Mai. 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6683/2023\\_05\\_26\\_Modul3\\_Liso\\_Cel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6683/2023_05_26_Modul3_Liso_Cel.pdf). [Zugriff am: 10.06.2024]
52. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023.
53. Gilead Sciences GmbH. Epidemiologische Berechnungen - DLBCL Zweitlinie 2024.
54. 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.
55. van der Poel M, Mulder W, Ossenkuppe 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.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär. 16. November 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9955/2023-11-16\\_AM-RL-XII\\_Lisocabtagen-maraleucel\\_D-951\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9955/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.04.2024]
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Varga C, Holcroft C, Kezouh A, Bucatel S, Johnson N, Petrogiannis-Haliotis 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.
  61. 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.
  62. 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.
  63. 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.
  64. 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.
  65. 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.
  66. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). *Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom*. 2022.
  67. 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.
  68. 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.
  69. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2021. 2022. Verfügbar unter: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft\\_mods\\_00145366](https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00145366). [Zugriff am: 12.04.2024]
  70. 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.
  71. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: August. 2023. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf). [Zugriff am: 05.04.2024]
  72. Destatis. Bevölkerungsstand 31.12.2022 - GENESIS Tabelle 12411-0001. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411#abreadcrumb>. [Zugriff am: 05.04.2024]



### 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].

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 alloSZT sowie der potenziell kurativen Therapieoption ASCT, jeweils mit den in den Tragenden Gründen vom G-BA festgelegten Induktionschemotherapien [2], explizit ausgewiesen. 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 zVT sind in der zugehörigen Excel-Tabelle aufgeführt [3]. 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 bzw. Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten*

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

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen

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				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Axi-Cel	Axicabtagen- Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien- Chemoimmun- therapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1	4,9 (mittlere Verweildauer)

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				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosismotherapie und anschließender autologen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>					
<b>Induktionstherapie</b>					
R-DHAP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (zusätzliche optionale Einmalgabe am Tag vor dem ersten Zyklus)	4 Zyklen (inkl. ein optionaler Zyklus)	1
	Dexamethason		40 mg i.v. an den Tagen 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	4
	Cytarabin		2 x 2.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	1
	Cisplatin		100 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	1
R-GDP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	1
	Gemcitabin		1.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1+8 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	2
	Cisplatin		75 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	1
	Dexamethason		40 mg p.o. an den Tagen 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	4

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				
R-ICE	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien- Chemoimmun- therapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus (Ein Tag vor dem ersten Zyklus zusätzliche Einmalgabe)	4 Zyklen (inkl. eine zusätzliche Einmalgabe)	1
	Ifosfamid		5.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 2 eines 21-Tage- Zyklus	3 Zyklen	1
	Carboplatin		AUC 5 i.v. an Tag 2 eines 21-Tage- Zyklus	3 Zyklen	1
	Etoposid		100 mg/m <sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1-3 eines 21-Tage- Zyklus	3 Zyklen	3
<b><i>Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation</i></b>					
Stammzell- entnahme bei Eigen- spender mit Chemo- therapie oder mit schwersten Komplika- tionen oder Ko- morbidityäten (CC), Alter >15 Jahre	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien- Chemoimmun- therapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalig	1	16,1 (mittlere Verweildauer)
ASCT	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien- Chemoimmun- therapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1	23,8 (mittlere Verweildauer)

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				
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosischemotherapie und anschließender allogenen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>					
<b>Induktionstherapie</b>					
R-DHAP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (zusätzliche optionale Einmalgabe am Tag vor dem ersten Zyklus)	4 Zyklen (inkl. 1 optionaler Zyklus)	1
	Dexamethason		40 mg i.v. an den Tagen 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	4
	Cytarabin		2 x 2.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	1
	Cisplatin		100 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	1
R-GDP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	1
	Gemcitabin		1.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1+8 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	2
	Cisplatin		75 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	1
	Dexamethason		40 mg p.o. an den Tagen 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	3 Zyklen	4

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				
R-ICE	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien- Chemoimmun- therapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus (Ein Tag vor dem ersten Zyklus zusätzliche Einmalgabe)	4 Zyklen (inkl. 1 zusätzliche Einmalgabe)	1
	Ifosfamid		5.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 2 eines 21-Tage- Zyklus	3 Zyklen	1
	Carboplatin		AUC 5 i.v. an Tag 2 eines 21-Tage- Zyklus	3 Zyklen	1
	Etoposid		100 mg/m <sup>2</sup> i.v. an den Tagen 1-3 eines 21-Tage- Zyklus	3 Zyklen	3
<b><i>Hochdosischemotherapie mit einer allogenen Stammzelltransplantation</i></b>					
Lymphom und nicht akute Leukämie oh. best. kompliz. Faktoren, oh. auß. schw. CC, Alter < 16 J. od. mit kompl. Diag. od. kompliz. Prozedur, Alter > 15 J., oh. best. Lymphom m. best. Chemoth., oh. kompl. Diagnose, oh. and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien- Chemoimmun- therapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1	7,6 (mittlere Verweildauer)

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				
alloSCT	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1	34,4 (mittlere Verweildauer)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AUC: Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; CC: Komplikationen oder Komorbidität (Complication or Comorbidity); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); i.v.: Intravenös; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; n. z.: nicht zutreffend; p.o.: Peroral (per os); R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid</p>					

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen

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				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucl	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	1	4,9 (mittlere Verweildauer)

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				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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	1 x pro 21-Tage Zyklus 375 mg/m <sup>2</sup> KOF	6 Zyklen	1
	Polatumab vedotin		1 x pro 21-Tage Zyklus 1,8 mg/kg	6 Zyklen	1
	Bendamustin		2 x pro 21-Tage Zyklus (Tag 1 und 2) 90 mg/m <sup>2</sup> KOF	6 Zyklen	2
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	<b>Zyklus 1:</b> 5 x pro 28-Tage-Zyklus 12 mg/kg (Tag 1, 4, 8, 15 und 22) <b>Zyklus 2+3:</b> 4 x pro 28-Tage-Zyklus 12 mg/kg (Tag 1, 8, 15 und 22) <b>ab Zyklus 4:</b> 2 x pro 28-Tage-Zyklus 12 mg/kg (Tag 1 und 15)	13 Zyklen	Zyklus 1: 5 Zyklus 2+3: 4 Ab Zyklus 4: 2
	Lenalidomid		21 x pro 28-Tage-Zyklus 25 mg (Tag 1-21)	12 Zyklen	21 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>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; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; Pola-BR: Polatumab vedotin + Bendamustin + Rituximab</p>					



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 bzw. Tabelle 3-9 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 rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Axi-Cel wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht [1]. Die mittlere Verweildauer für die Fallpauschale R61H „Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre“ beträgt 4,9 Tage [4].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Patienten, die für eine HDT infrage kommen***

##### *R-DHAP*

Für die Induktionschemotherapie R-DHAP gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung. Gemäß S3-Leitlinie werden bis zu 3 Zyklen empfohlen [5]. Behandlungsschemata und Dosierung der R-DHAP-Induktionschemotherapie werden entsprechend den Tragenden Gründen des G-BA anhand der in der S3-Leitlinie erwähnten Studie von Gisselbrecht et al. (2010) berechnet [2, 5, 6]. Die Induktionschemotherapie R-DHAP wird in einem Zyklus von 21 Tagen gegeben. Rituximab wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) an Tag 1 verabreicht. Optional wird zusätzlich am Tag vor dem ersten Zyklus eine Einmalgabe verabreicht. Dexamethason wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 40 mg an den Tagen 1 bis 4 des Zyklus gegeben. Cytarabin wird in einer Dosis von 2.000 mg/m<sup>2</sup> KOF als zweimalige Gabe an Tag 2 des Zyklus und Cisplatin in einer Dosis von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 des Zyklus als intravenöse Infusion verabreicht [7-10].

##### *R-GDP*

Für die Induktionschemotherapie R-GDP gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung. Gemäß S3-Leitlinie werden bis zu 3 Zyklen empfohlen [5]. Behandlungsschemata und Dosierung der R-GDP-Induktionschemotherapie werden entsprechend den Tragenden Gründen des G-BA anhand der in der S3-Leitlinie erwähnten Studie von Crump et al. (2014) berechnet [2, 5, 11]. Die Induktionschemotherapie R-GDP wird in einem Zyklus von 21 Tagen gegeben. Rituximab wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 verabreicht. Dexamethason wird per os (p.o.) in einer Dosis von 40 mg an den Tagen 1 bis 4 des Zyklus gegeben. Gemcitabin wird an Tag 1 und Tag 8 des Zyklus in einer Dosis von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Die Gabe von Cisplatin erfolgt an Tag 1 des Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF [8, 9, 12-14].

##### *R-ICE*

Für die Induktionschemotherapie R-ICE gibt es im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Zulassung. Gemäß S3-Leitlinie werden bis zu 3 Zyklen empfohlen [5]. Behandlungsschemata und Dosierung der R-ICE-Induktionschemotherapie werden entsprechend den Tragenden

Gründen des G-BA anhand der in der S3-Leitlinie erwähnten Studie von Gisselbrecht et al. (2010) berechnet [2, 5, 6]. Die Induktionstherapie R-ICE wird in einem Zyklus von 21 Tagen gegeben. Rituximab wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 verabreicht. Zusätzlich wird am Tag vor dem ersten Zyklus eine Einmalgabe verabreicht. Ifosfamid wird in einer Dosierung von 5.000 mg/m<sup>2</sup> KOF und Carboplatin in einer Dosierung von Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) 5 an Tag 2 des Zyklus gegeben. Etoposid wird in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1 bis 3 eines Zyklus verabreicht [9, 15-17].

### ***Stammzelltransplantation:***

#### *Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)*

Bei der ASCT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie, bei der einmalig zuvor entnommene hämatopoetische Stammzellen des Patienten reinfundiert werden. Die mittlere Verweildauer für die „Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre“ beträgt 16,1 Tage und für die ASCT 23,8 Tage [4].

#### *Allogene Stammzelltransplantation (alloSCT)*

Bei der alloSCT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie, bei der einmalig zuvor entnommene Stammzellen eines fremden Spenders infundiert werden. Die mittlere Verweildauer für die „Lymphom und nicht akute Leukämie oh. best. kompliz. Faktoren, oh. äuß. schw. CC, Alter < 16 J. od. mit kompl. Diag. od. kompliz. Prozedur, Alter > 15 J., oh. best. Lymphom m. best. Chemoth., oh. kompl. Diagnose, oh. and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern“ beträgt 7,6 Tage und für die allogene SZT 34,4 Tage [4].

### ***Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen***

#### *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/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 verabreicht. Die intravenöse Gabe von Polatuzumab vedotin in einer Dosis von 1,8 mg/m<sup>2</sup> 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 [9, 18, 19].

#### *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 [20]. Lenalidomid wird an den Tagen 1-21 in einer Dosis von 25 mg einmal täglich oral eingenommen [21]. 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 [20, 21].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 bzw. Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8 bzw. Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	4,9
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosischemotherapie und anschließender autologen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
R-DHAP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	1 x pro 21-Tage-Zyklus 375 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1) + Optional Einmalgabe vor erstem Zyklus	4
	Dexamethason		4 x pro 21-Tage-Zyklus 40 mg (Tag 1-4)	12
	Cytarabin		1 x pro 21-Tage-Zyklus 2 x 2.000 mg/m <sup>2</sup> (Tag 2)	3
	Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus 100 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1)	3

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			
R-GDP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	1 x pro 21-Tage-Zyklus 375 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1)	3
	Gemcitabin		2 x pro 21-Tage-Zyklus 1.000 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1 + 8)	6
	Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus 75 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1)	3
	Dexamethason		4 x pro 21-Tage-Zyklus 40 mg (Tag 1-4)	12
R-ICE	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	1 x pro 21-Tage-Zyklus 375 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1) + Einmalgabe vor erstem Zyklus	4
	Ifosfamid		1 x pro 21-Tage-Zyklus 5.000 mg/m <sup>2</sup> (Tag 2)	3
	Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus AUC 5 (Tag 2)	3
	Etoposid		3 x pro 21-Tage-Zyklus 100 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1-3)	9
<b><i>Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation</i></b>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter >15 Jahre	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	16,1
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	23,8

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			
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosischemotherapie und anschließender allogenen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
R-DHAP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	1 x pro 21-Tage-Zyklus 375 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1) + Optional Einmalgabe vor erstem Zyklus	4
	Dexamethason		4 x pro 21-Tage-Zyklus 40 mg (Tag 1-4)	12
	Cytarabin		1 x pro 21-Tage-Zyklus 2 x 2.000 mg/m <sup>2</sup> (Tag 2)	3
	Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus 100 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1)	3
R-GDP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	1 x pro 21-Tage-Zyklus 375 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1)	3
	Gemcitabin		2 x pro 21-Tage-Zyklus 1000 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1 + 8)	6
	Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus 75 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1)	3
	Dexamethason		4 x pro 21-Tage-Zyklus 40 mg (Tag 1-4)	12
R-ICE	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	1 x pro 21-Tage-Zyklus 375 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1) + Einmalgabe vor erstem Zyklus	4
	Ifosfamid		1 x pro 21-Tage-Zyklus 5.000 mg/m <sup>2</sup> (Tag 2)	3
	Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus AUC 5 (Tag 2)	3
	Etoposid		3 x pro 21-Tage-Zyklus 100 mg/m <sup>2</sup> (Tag 1-3)	9

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			
<b>Hochdosistherapie mit einer allogenen Stammzelltransplantation</b>				
Lymphom und nicht akute Leukämie oh. best. kompliz. Faktoren, oh. auß. schw. CC, Alter < 16 J. od. mit kompl. Diag. od. kompliz. Prozedur, Alter > 15 J., oh. best. Lymphom m. best. Chemoth., oh. kompl. Diagnose, oh. and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	7,6
alloSCT	n. z.	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Einmalige Infusion	34,4
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation ((Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AUC: Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CC: Komplikationen oder Komorbidität (Complication or Comorbidity); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; n. z.: nicht zutreffend; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid</p>				

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

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	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	4,9
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
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	1 x pro 21-Tage-Zyklus 375 mg/m <sup>2</sup> KOF	6
	Polatumumab vedotin		1 x pro 21-Tage-Zyklus 1,8 mg/kg	6
	Bendamustin		2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 und 2) 90 mg/m <sup>2</sup> KOF	12
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	Zyklus 1: 5 x pro 28-Tage-Zyklus 12 mg/kg (Tag 1, 4, 8, 15 und 22)  Zyklus 2+3: 4 x pro 28-Tage-Zyklus 12 mg/kg (Tag 1, 8, 15 und 22)  ab Zyklus 4: 2 x pro 28-Tage-Zyklus 12 mg/kg 12 mg/kg (Tag 1 und 15)	33
	Lenalidomid		21 x pro 28-Tage-Zyklus 25 mg (Tag 1-21)	252
<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>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; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; Pola-BR: Polatumumab 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 3-12 bzw. Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucl	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 $2 \times 10^6$ CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6$ - $2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL Dispersion	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von $2 \times 10^6$ CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6$ - $2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL Dispersion
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosismethotherapie und anschließender autologen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
R-DHAP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> KOF $\cong$ 716 mg	3.200 mg 4 Infusionslösungen à 500 mg + 12 Infusionslösungen à 100 mg
	Dexamethason		40 mg	480 mg 12 Ampullen Injektionslösung à 40 mg
	Cytarabin		$2 \times 2.000$ mg/m <sup>2</sup> KOF $\cong$ 3.820 mg x 2	24.000 mg 12 Infusionslösungen à 2.000 mg



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

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
	Cisplatin		100 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 191 mg	600 mg 6 Infusionslösungen à 100 mg
R-GDP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 716 mg	2.400 mg 3 Infusionslösungen à 500 mg + 9 Infusionslösungen à 100 mg
	Gemcitabin		1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 1910 mg	12.000 mg 12 Infusionslösungen à 1.000 mg
	Cisplatin		75 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 143 mg	450 mg 3 Infusionslösungen à 50 mg + 3 Infusionslösungen à 100 mg
	Dexamethason		40 mg	480 mg 12 Tabletten à 40 mg
R-ICE	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 716 mg	3.200 mg 4 Infusionslösungen à 500 mg + 12 Infusionslösungen à 100 mg
	Ifosfamid		5.000 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 9550 mg	30.000 mg 6 Infusionslösungen à 5.000 mg
	Carboplatin		AUC 5 $\triangleq$ 703 mg	2.250 mg 3 Infusionslösungen à 150 mg + 3 Infusionslösungen à 600 mg
	Etoposid		100 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 191 mg	1.800 mg 9 Infusionslösungen à 200 mg

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

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
<b>Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation</b>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter >15 Jahre	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.
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.
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosischemotherapie und anschließender allogenen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
R-DHAP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 716 mg	3.200 mg 4 Infusionslösungen à 500 mg + 12 Infusionslösungen à 100 mg
	Dexamethason		40 mg	480 mg 12 Ampullen Injektionslösung à 40 mg
	Cytarabin		2 x 2.000 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 3820 mg x 2	24.000 mg 12 Infusionslösungen à 2.000 mg
	Cisplatin		100 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 191 mg	600 mg 6 Infusionslösungen à 100 mg

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

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
R-GDP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 716 mg	2.400 mg 3 Infusionslösungen à 500 mg + 9 Infusionslösungen à 100 mg
	Gemcitabin		1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 1.910 mg	12.000 mg 12 Infusionslösungen à 1.000 mg
	Cisplatin		75 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 143 mg	450 mg 3 Infusionslösungen à 50 mg + 3 Infusionslösungen à 100 mg
	Dexamethason		40 mg	480 mg 12 Tabletten à 40 mg
R-ICE	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	375 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 716 mg	3.200 mg 4 Infusionslösungen à 500 mg + 12 Infusionslösungen à 100 mg
	Ifosfamid		5.000 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 9.550 mg	30.000 mg 6 Infusionslösungen à 5.000 mg
	Carboplatin		AUC 5 $\triangleq$ 703 mg	2.250 mg 3 Infusionslösungen à 150 mg + 3 Infusionslösungen à 600 mg
	Etoposid		100 mg/m <sup>2</sup> KOF $\triangleq$ 191 mg	1.800 mg 9 Infusionslösungen à 200 mg

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
<b>Hochdosischemotherapie mit einer allogenen Stammzelltransplantation</b>				
Lymphom und nicht akute Leukämie oh. best. kompliz. Faktoren, oh. äuß. schw. CC, Alter < 16 J. od. mit kompl. Diag. od. kompliz. Prozedur, Alter > 15 J., oh. best. Lymphom m. best. Chemoth., oh. kompl. Diagnose, oh. and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern	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.
alloSCT	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.
<p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AUC: Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CC: Komplikationen oder Komorbidität (Complication or Comorbidity); CD: Cluster of Differentiation; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosischemotherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; mL: Milliliter; n. z.: nicht zutreffend; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid</p>				

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

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem 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 $2 \times 10^6$ CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6$ - $2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL Dispersion	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von $2 \times 10^6$ CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6$ - $2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal $2 \times 10^8$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL Dispersion
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
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	$375 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \cong 716 \text{ mg}$	4.800 mg: 6 Infusionslösungen à 500 mg + 18 Infusionslösungen à 100 mg
	Polatuzumab vedotin		$1,8 \text{ mg/kg} \cong 140 \text{ mg}$	840 mg: 6 Durchstechflaschen à 140 mg
	Bendamustin		$90 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF} \cong 172 \text{ mg}$	2.100 mg: 12 Durchstech-flaschen à 100 mg + 36 Durchstechflaschen à 25 mg
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	$12 \text{ mg/kg} \cong 932 \text{ mg}$	33.000 mg: 165 Durchstech-flaschen à 200 mg
	Lenalidomid		25 mg	6.300 mg: 252 Hartkapseln à 25 mg
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; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm; mL: Milliliter; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 bzw. Tabelle 3-13 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  $2 \times 10^6$  CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne:  $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$  Zellen/kg), mit maximal  $2 \times 10^8$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Eine Anpassung der Dosierung oder Konzentration durch den verabreichenden Arzt ist nicht vorgesehen [1].

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

#### ***Patienten, die für eine HDT infrage kommen***

##### *R-DHAP*

Der Verbrauch von Rituximab, Cisplatin und Cytarabin 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 [22]. 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 [23].

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

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

$$O(\text{♀}) = 1,770 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♂}) = 2,050 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♀/♂}) = 1,910 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von  $1,91 \text{ m}^2$  für Frauen und Männer.

Auf dieser Basis wurde die durchschnittliche Dosis von Rituximab, Cisplatin und Cytarabin ermittelt. Dexamethason wird in einer Dosis von 40 mg pro Gabe als intravenöse Infusion verabreicht. Für die Berechnung der Kosten werden die einheitsgenauen Preise ohne Berücksichtigung des Verwurfs herangezogen.

*R-GDP*

Der Verbrauch von Rituximab, Gemcitabin und Cisplatin 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 [22]. 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 [23].

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

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

$$O(\text{♀}) = 1,770 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♂}) = 2,050 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♀}/\text{♂}) = 1,910 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> für Frauen und Männer.

Auf dieser Basis wurde die durchschnittliche Dosis von Rituximab, Gemcitabin und Cisplatin ermittelt. Dexamethason wird in einer Dosis von 40 mg pro Gabe p.o. verabreicht. Für die Berechnung der Kosten werden die einheitsgenauen Preise ohne Berücksichtigung des Verwurfs herangezogen.

*R-ICE*

Der Verbrauch von Rituximab, Ifosfamid und Etoposid 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 [22]. 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 [23].

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

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

$$O(\text{♀}) = 1,770 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♂}) = 2,050 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♀}/\text{♂}) = 1,910 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> für Frauen und Männer.

Auf dieser Basis wurde die durchschnittliche Dosis von Rituximab, Ifosfamid und Etoposid ermittelt. Für die Verabreichung von Carboplatin wird von einer Dosierung von AUC von 5 ausgegangen, dies entspricht einer Dosierung von 703 mg pro Gabe. Für die Berechnung der Kosten werden die einheitsgenauen Preise ohne Berücksichtigung des Verwurfs herangezogen.

### ***Stammzelltransplantation:***

#### *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.

#### *Allogene Stammzelltransplantation (alloSCT)*

Bei der alloSCT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie, bei der einmalig zuvor entnommene Stammzellen eines fremden Spenders infundiert werden. Angaben zum Verbrauch sind daher nicht zutreffend.

### ***Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen***

#### *Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR)*

Der Verbrauch von Rituximab 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 [22]. 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 [23].

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

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

$$O(\text{♀}) = 1,770 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♂}) = 2,050 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♀/♂}) = 1,910 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> für Frauen und Männer.

Auf dieser Basis wurde die durchschnittliche Dosis von Rituximab und Bendamustin ermittelt. Der Verbrauch von Polatuzumab vedotin 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, das durchschnittliche Körpergewicht für die Gesamtbevölkerung wird mit 77,7 kg angegeben [23]. 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, das durchschnittliche Körpergewicht für die Gesamtbevölkerung wird mit 77,7 kg angegeben [23]. Lenalidomid wird als Hartkapsel mit einer Dosierung von 25 mg verabreicht [21].

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

*Geben Sie in Tabelle 3-14 bzw. Tabelle 3-15 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	280.302,26 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>a,b</sup>	280.302,26 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>a,b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosischemotherapie und anschließender autologen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>			
<b>Induktionstherapie</b>			
R-DHAP	TRUXIMA 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)
	DEXA- RATIOPHARM 40 mg Injektions- lösung, Ampullen (1 Stk)	28,25 € <sup>c</sup>	24,91 € (28,25 € - 1,34 € - 2,00 €)
	CISPLATIN Accord 100 mg/100 mL Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	76,59 €	71,49 € (76,59 € - 3,10 € - 2,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
	CYTARABIN Accord 100 mg/mL 2.000 mg Injektions-/ Infusionslösung (1 Stk)	77,06 €	71,94 € (77,06 € - 3,12 € - 2,00 €)
R-GDP	TRUXIMA 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)
	GEMCITABIN AqVida 38 mg/mL 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. (1 Stk)	102,35 €	89,73 € (102,35 € - 10,62 € - 2,00 €)
	DEXA- METHASON TAD 40 mg Tabletten (50 Stk)	188,03 € <sup>c</sup>	172,05 € (188,03 € - 13,98 € - 2,00 €)
	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	76,59 €	71,49 € (76,59 € - 3,10 € - 2,00 €)
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/mL Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	47,73 €	41,12 € (47,73 € - 4,61 € - 2,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
R-ICE	TRUXIMA 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)
	IFO-cell 5 g Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	177,77 €	167,87 € (177,77 € - 7,90 € - 2,00 €)
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/mL 600 mg/60 mL Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	300,84 €	285,10 € (300,84 € - 13,74 € - 2,00 €)
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/mL 150 mg/15 mL Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	83,06 €	77,66 € (83,06 € - 3,40 € - 2,00 €)
	ETOPOSID 200 mg HEXAL Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	81,90 €	76,55 € (81,90 € - 3,35 € - 2,00 €)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
<b>Hochdosismethotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation</b>			
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter >15 Jahre	n. z.	11.440,88 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>d</sup>	11.440,88 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>d</sup>
ASCT	n. z.	29.741,47 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>c</sup>	29.741,47 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>c</sup>
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosismethotherapie und anschließender allogenen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>			
<b>Induktionstherapie</b>			
R-DHAP	TRUXIMA 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)
	DEXA-RATIOPHARM 40 mg Injektionslösung, Ampullen (1 Stk)	28,25 € <sup>c</sup>	24,91 € (28,25 € - 1,34 € - 2,00 €)
	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	76,59 €	71,49 € (76,59 € - 3,10 € - 2,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
	CYTARABIN Accord 100 mg/ml 2.000 mg Injektions-/ Infusionslösung (1 Stk)	77,06 €	71,94 € (77,06 € - 3,12 € - 2,00 €)
R-GDP	TRUXIMA 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)
	GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1.000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusions- lösung (1 Stk)	102,35 €	89,73 € (102,35 € - 10,62 € - 2,00 €)
	DEXA- METHASON TAD 40 mg Tabletten (50 Stk)	188,03 € <sup>c</sup>	172,05 € (188,03 € - 13,98 € - 2,00 €)
	CISPLATIN Accord 100 mg/100 ml Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	76,59 €	71,49 € (76,59 € - 3,10 € - 2,00 €)
	CISPLATIN Neocorp 1 mg/ml Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	47,73 €	41,12 € (47,73 € - 4,61 € - 2,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
R-ICE	TRUXIMA 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)
	IFO-cell 5 g Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	177,77 €	167,87 € (177,77 € - 7,90 € - 2,00 €)
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 600 mg/60 ml Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	300,84 €	285,10 € (300,84 € - 13,74 € - 2,00 €)
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 150 mg/15 ml Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	83,06 €	77,66 € (83,06 € - 3,40 € - 2,00 €)
	ETOPOSID 200 mg HEXAL Infusionslösung- Konzentrat (1 Stk)	81,90 €	76,55 € (81,90 € - 3,35 € - 2,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
<b><i>Hochdosismethotherapie mit einer allogenen Stammzelltransplantation</i></b>			
Lymphom und nicht akute Leukämie oh. best. kompliz. Faktoren, oh. auß. schw. CC, Alter < 16 J. od. mit kompl. Diag. od. kompliz. Prozedur, Alter > 15 J., oh. best. Lymphom m. best. Chemoth., oh. kompl. Diagnose, oh. and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern	n. z.	5.761,03 € für eine patientenindividuelle Behandlung <sup>f</sup>	5.761,03 € für eine patientenindividuelle Behandlung <sup>f</sup>



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
alloSCT	n. z.	63.099,50 € bis 96.921,88 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>g</sup>	63.099,50 € bis 96.921,88 € für eine patientenindividuelle Infusion <sup>g</sup>
<p>a: In der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2024) ist kein Apothekenverkaufspreis angegeben, sondern ein Taxe-Klinik-EK in Höhe von 272.000 €, der in diesem Fall dem Herstellerabgabepreis entspricht (<a href="http://www.lauer-fischer.de">www.lauer-fischer.de</a>).</p> <p>b: Kosten enthalten DRG (R61H) mit dem dazugehörigen Zusatzentgelt ZE162 [4] sowie Zusatzentgelte der jeweiligen FPV nach dem Entgelttarif CHARITÉ Berlin (Stand 01.01.2024) [24]</p> <p>c: Festbetrag</p> <p>d: Kosten enthalten Zusatzentgelt ZE163 für die DRG A42A [4]</p> <p>e: Kosten enthalten Zusatzentgelt ZE162 für die DRG A15C [4]</p> <p>f: Kosten enthalten Zusatzentgelt ZE163 für die DRG R61G [4]</p> <p>g: Kosten enthalten Zusatzentgelt ZE163 für die DRG A04E sowie Zusatzentgelte der jeweiligen FPV (ZE2024-35.01; ZE2024-35.02; ZE2024-35.03) und Z42Z (Nicht mit dem Fallpauschalen-Katalog vergütete vollstationäre Leistungen [Anlage 3a und 3b]) [4]</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group); EK: Einkaufspreis; FPV: Fallpauschalenvereinbarung; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); mg: Milligramm; mL: Milliliter; n. z.: nicht zutreffend; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; Stk: Stück; ZE: Zusatzentgelt</p>			

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie die nicht für eine HDT infrage kommen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	280.302,26 €	280.302,26 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff		
		für eine patientenindividuelle Infusion <sup>a, b</sup>	für eine patientenindividuelle Infusion <sup>a, b</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Pola-BR	TRUXIMA 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)	1.777,34 €	1.691,16 € (1.777,34 € - 84,18 € - 2,00 €)
	TRUXIMA 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)	717,21 €	681,71 € (717,21 € - 33,50 € - 2,00 €)
	POLIVY 140 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs- konzentrates (1 Stk)	10.680,39 €	10.678,39 € (10.680,39 € - 0,00 € - 2,00 €)
	BENDAMUSTIN Accord 2,5 mg/mL 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs- konzentrates (5 Stk)	1.465,28 €	1.394,28 € (1.465,28 € - 69,00 € - 2,00 €)
	BENDA- MUSTIN Accord 2,5 mg/mL 25 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungs- konzentrates (5 Stk)	374,81 €	355,56 € (374,81 € - 17,25 € - 2,00 €)
Tafasitamab + Lenalidomid	MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur	654,48 €	616,87 € (654,48 € - 35,61 € - 2,00 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Regime</b>	<b>Wirkstoff</b>		
	Herstellung einer Infusionslösung (1 Stk)		
	LENABDOR 25 mg Hartkapseln (63 Stk)	117,32 € <sup>c</sup>	106,94 € (117,32 € - 8,38 € - 2,00 €)
<p>a: In der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2024) ist kein Apothekenverkaufspreis angegeben, sondern ein Taxe-Klinik-EK in Höhe von 272.000 €, der in diesem Fall dem Herstellerabgabepreis entspricht (<a href="http://www.lauer-fischer.de">www.lauer-fischer.de</a>).</p> <p>b: Kosten enthalten DRG (R61H) mit dem dazugehörigen Zusatzentgelt ZE162 [4] sowie Zusatzentgelte der jeweiligen FPV nach dem Entgelttarif CHARITÉ Berlin (Stand 01.01.2024) [24]</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group; HDT: Hochdosistherapie; HGBl: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); mg: Milligramm; mL: Milliliter; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab; Stk: Stück; ZE: Zusatzentgelt</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 bzw. Tabelle 3-15 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 272.000,00 € ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de); Stand: 01. April 2024). Der Verkaufspreis von Axi-Cel beinhaltet den Transport des Zellmaterials, den patientenindividuellen Herstellungsprozess und den Transport des Produktes zum Krankenhaus. Zusätzlich wird ein Zusatzentgelt (ZE) gemäß Entgelttarif der Charité Berlin für die „Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen, Kosten Zusatzaufwand“ (ZE2024-220) in Höhe von 5.000 € hinzugerechnet [24].

Da es sich bei der Behandlung mit Axi-Cel um eine Krankenhausleistung handelt, erfolgt zusätzlich zum ZE [24] eine Abrechnung über das diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group, DRG)-System [4]. 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. 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) 2024 herangezogen, ZE wurden gemäß Anlage 2 des FPK berücksichtigt [4].

Die Berechnung der Kosten für die stationäre Behandlung mit Axi-Cel erfolgte basierend auf den folgenden Annahmen:

- Bundesbasisfallwert 2024: 4.210,59 € [25]
- Pflegeerlös/Tag 2024: 250,00 € [26]
- Berücksichtigte DRG-Codes [4]:
  - R61H: Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre
- Berücksichtigtes ZE [4]:
  - ZE162: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 28,76 €

In der nachfolgenden Tabelle 3-16 werden die Kosten detailliert erläutert. Die Kosten für eine Axi-Cel Behandlung beträgt ohne zusätzliche GKV-Leistungen sowie ohne Hilfstaxe 280.302,26 €. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie die Berechnung der Hilfstaxe werden in Abschnitt 3.3.4. erläutert und in den Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Tabelle 3-16: Kosten der Behandlung mit Axi-Cel

Kosten für die stationäre Behandlung					
DRG	Kosten pro Fallpauschale	Mittlere Verweildauer	Pflegeerlös <sup>b</sup>	Zusatzentgelt gem. Anlage 2 und 8 FPK <sup>c</sup>	Kosten Fallpauschale gesamt (mittlere Verweildauer) <sup>d</sup>
R61H	2.324,25 € <sup>a</sup>	4,9	949,25 € <sup>c</sup>	28,76 €	3.302,26 € <sup>c</sup>
Zusatzentgelt für die Gabe von CAR-T-Zellen					
Zusatzentgelt <sup>f</sup>					Entgelt
ZE2024-220	Gabe von CAR T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen, Kosten Zusatzaufwand				5.000,00 €
Kosten für Axi-Cel <sup>g</sup>					
Taxe-Klinik-EK	Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung von hämatologischen Erkrankungen - Axicabtagen Ciloleucel				272.000,00 €
Gesamtkosten					
R61H + ZE2024-220 + Taxe-Klinik-EK	280.302,26 €				
Quellen: [4, 24, 26]; Berechnung der Fallpauschalen mit mittlerer Verweildauer inkl. Pflegeerlös und inkl. Zusatzentgelt Anhang 1: Basisfallwerte und Pflegeerlös gem. Bundesbasisfallwert 2024 [25]. a: Multiplikation der Bewertungsrelation (0,552) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.210,59 €.					
b: Pflegeentgeltwert 2024: 250,00 €					
c: Zusatzentgelt ZE162 (28,76 €) für DRG R61H					
d: Kosten Fallpauschale+Pflegeerlös bei einer mittleren Verweildauer.					
e: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (0,7749) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer) ergibt den Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.					
f: Entgelttarif CHARITÉ Berlin (Stand 01.01.2024): Zusatzentgelte der jeweiligen FPV					
g: In der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2024) ist kein Apothekenverkaufspreis angegeben, sondern ein Taxe-Klinik-EK in Höhe von 272.000 €, der in diesem Fall dem Herstellerabgabepreis entspricht <a href="http://www.lauer-fischer.de">www.lauer-fischer.de</a> .					
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group); EK: Einkaufspreis; FPK: Fallpauschalenkatalog; FPV: Fallpauschalenvereinbarung; ZE: Zusatzentgelt					

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Patienten, die für eine HDT infrage kommen

##### R-DHAP

Die Kosten für Rituximab, Dexamethason, Cisplatin und Cytarabin können der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de); Stand: 01. April 2024) entnommen werden. Es wurde der jeweils günstigste Hersteller gewählt. Eventuelle Rabatte wurden dabei berücksichtigt.

### *R-GDP*

Die Kosten für Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin können der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de); Stand: 01. April 2024) entnommen werden. Es wurde der jeweils günstigste Hersteller gewählt. Eventuelle Rabatte wurden dabei berücksichtigt.

### *R-ICE*

Die Kosten für Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid können der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de); Stand: 01. April 2024) entnommen werden. Es wurde der jeweils günstigste Hersteller gewählt. Eventuelle Rabatte wurden dabei berücksichtigt.

### ***Stammzelltransplantation:***

#### *Autologe Stammzelltransplantation (ASCT)*

Da es sich bei der ASCT um eine Krankenhausleistung handelt, erfolgt deren Abrechnung über das DRG-Fallpauschalen-System [4]. 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 3-17). 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 FPK 2024 herangezogen, ZE wurden gemäß Anlage 2 des FPK berücksichtigt [4]. Die relevanten DRG-Fallpauschalen werden analog den DRG-Fallpauschalen, die der G-BA im vorherigen Beschluss im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen hat, aufgeführt [2].

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

- Bundesbasisfallwert 2024: 4.210,59 € [25]
- Pflegeerlös/Tag 2024: 250,00 € [26]
- Berücksichtigte DRG-Codes [4]:
  - 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

- Berücksichtigte ZE [4]:
  - ZE162: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 28,76 €
  - ZE163: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 57,08 €

Daraus ergeben sich insgesamt Kosten für die Entnahme und autologe Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark von 41.096,51 € (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Kosten der autologen Stammzelltransplantation

DRG	Kosten pro Fallpauschale	Mittlere Verweildauer	Pflegeerlös	Zusatzentgelt gem. Anlage 2 und 8 FPK <sup>c</sup>	Kosten Fallpauschale gesamt (mittlere Verweildauer)	Gesamtkosten
A15C	22.328,76 € <sup>a</sup>	23,8	7.383,95€ <sup>b</sup>	28,76 €	29.741,47 € <sup>d</sup>	41.182,35 €
A42A	8.362,23 € <sup>c</sup>	16,1	3.021,57€ <sup>f</sup>	57,08 €	11.440,00 € <sup>d</sup>	

Quellen: [4, 26]; Berechnung der Fallpauschalen mit mittlerer Verweildauer inkl. Pflegeerlös und inkl. Zusatzentgelt Anhang 1: Basisfallwerte und Pflegeerlös gem. Bundesbasisfallwert 2024 [25].

a: Multiplikation der Bewertungsrelation (5,303) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.210,59 €.

b: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,2410) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.

c: Zusatzentgelt ZE162 (28,76 €) für die DRG A15C und Zusatzentgelt ZE163 (57,08 €) für die DRG A42A

d: Kosten Fallpauschale + Pflegeerlös bei einer mittleren Verweildauer.

e: Multiplikation der Bewertungsrelation (1,986) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.210,59 €.

f: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (0,7507) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer) ergibt den Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.

DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group), FPK: Fallpauschalenkatalog; ZE: Zusatzentgelt

### Allogene Stammzelltransplantation (alloSCT)

Da es sich bei der alloSCT um eine Krankenhausleistung handelt, erfolgt deren Abrechnung über das DRG-Fallpauschalen-System [4]. 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 3-18). 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 FPK 2024 herangezogen, ZE wurden gemäß Anlage 2 des FPK berücksichtigt [4]. Die relevanten DRG-

Fallpauschalen werden analog den DRG-Fallpauschalen, die der G-BA im vorherigen Beschluss im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen hat, aufgeführt [2].

Die Berechnung der Kosten für die Spende von Stammzellen oder den Fremdbezug von Stammzellen erfolgte basierend auf den folgenden Annahmen:

- Spende von Stammzellen: Die Leistung Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ sind krankenhausesindividuelle Entgelte und sind nach § 6 Absatz 1 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes zu vereinbaren, soweit diese als Krankenhausleistung erbracht werden dürfen. Das Entgelt für die Leistung Z42Z liegt beispielsweise an der Charité-Universitätsmedizin Berlin bei 2.836,62 € [24] und wird im Folgenden als repräsentativer Wert herangezogen.
- Fremdbezug von Stammzellen: Ein ggf. notwendiger Fremdbezug von Stammzellen wird über das krankenhausesindividuelle ZE ZE2024-35.01 (Deutschland) bzw. ZE2024-35.02 (Europa) und ZE2024-35.03 (außerhalb Europa) abgebildet. Diese ZE liegen beispielsweise bei 13.471,00 € bzw. 18.146,00 € bzw. 36.659,00 € [24].

Daraus ergibt sich insgesamt eine Kostenspanne für die Stammzellentnahme bzw. den Fremdbezug von Stammzellen von 2.836,62 € (Z42Z) bis 36.659,00 € (ZE2024-35.03) [24].

Die Berechnung der Kosten für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder die Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen erfolgte basierend auf den folgenden Annahmen:

- Bundesbasisfallwert 2024: 4.210,59 € [25]
- Pflegeerlös/Tag 2024: 250,00 € [26]
- Berücksichtigte DRG-Codes [4]:
  - A04E: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom
  - R61G: Lymphom und nicht akute Leukämie oh. best. kompliz. Faktoren, oh. äuß. schw. CC, Alter < 16 J. od. mit kompl. Diag. od. kompliz. Prozedur, Alter > 15 J., oh. best. Lymphom m. best. Chemoth., oh. kompl. Diagnose, oh. and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern
- Berücksichtigtes ZE [4]:
  - ZE163: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 57,08 €



Daraus ergeben sich insgesamt Kosten für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder die Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen von 63.099,50 € - 96.921,88 € (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation

DRG	Kosten pro Fallpauschale	Mittlere Verweildauer	Pflegeerlös	Zusatzentgelt gem. Anlage 2 und 8 FPK <sup>c</sup>	Kosten Fallpauschale gesamt (mittlere Verweildauer) <sup>d</sup>	Kosten Stammzellentnahme (Spanne)	Kosten Stammzellentnahme Gesamt (Spanne)	Gesamtkosten (Spanne)
A04E	37.832,15 € <sup>a</sup>	34,4	16.612,62€ <sup>b</sup>	57,08 €	54.501,85 €	2.836,62 € <sup>e</sup> - 36.659,00 € <sup>f</sup>	57.338,47 € <sup>i</sup> - 91.160,85 € <sup>j</sup>	63.099,50 € - 96.921,88 €
R61G	4.231,64 € <sup>g</sup>	7,6	1.472,31 € <sup>h</sup>	57,08 €	5.761,03 € <sup>c</sup>	n. z.	n. z.	

Quellen: [4, 24, 26] ; Berechnung der Fallpauschalen mit mittlerer Verweildauer inkl. Pflegeerlös und inkl. Zusatzentgelt Anhang 1: Basisfallwerte und Pflegeerlös gem. Bundesbasisfallwert 2024 [25].

a: Multiplikation der Bewertungsrelation (8,985) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.210,59 €.

b: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,9317) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.

c: Zusatzentgelt ZE163 (57,08 €) für DRG A04E und R61G

d: Kosten Fallpauschale + Pflegeerlös bei einer mittleren Verweildauer.

e: Z42Z "Stammzellentnahme bei Fremdspender"

f: ZE2024-35.03 „Fremdbezug von Stammzellen außerhalb Europa“

g: Multiplikation der Bewertungsrelation (1,005) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.210,59 €.

h: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (250,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (0,7749) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer) ergibt den Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.

i: Kosten Fallpauschale gesamt + Minimum Kosten Stammzellentnahme

j: Kosten Fallpauschale gesamt + Maximum Kosten Stammzellentnahme

DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group); FPK: Fallpauschalenkatalog; n. z.: Nicht zutreffend; ZE: Zusatzentgelt

### ***Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen***

#### *Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR)*

Die Kosten für Rituximab, Polatuzumab vedotin und Bendamustin können der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de); Stand: 01. April 2024) 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](http://www.lauer-fischer.de); Stand: 01. April 2024) 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 3-19 bzw. Tabelle 3-20 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen.

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				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucl	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 zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	3	3
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	3	3
			HBe-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	1 x 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

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				
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosischemotherapie und anschließender autologen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>					
<b>Induktionstherapie</b>					
R-DHAP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Hepatitis-B Oberflächen-antigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			HbC-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4
	Dexamethason		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	12
	Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2	6
	Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	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				
R-GDP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Hepatitis-B Oberflächen-antigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			HBe-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	3
	Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2	6
	Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	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				
R-ICE	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Hepatitis-B Oberflächen-antigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			Hbc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4
	Ifosfamid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	3
	Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	3
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3	9		

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				
<b><i>Hochdosismotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation</i></b>					
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.	n. z.
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosismotherapie und anschließender allogenen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>					
<b><i>Induktionstherapie</i></b>					
R-DHAP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4
	Dexa-methason		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	12

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				
	Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2	6
	Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	3
R-GDP	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			HbC-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	3
	Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2	6
	Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	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				
R-ICE	Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Hepatitis-B Oberflächen-antigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			Hbc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4
	Ifosfamid		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	3
	Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	3
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3	9		

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

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				
<b>Hochdosistherapie mit einer allogenen Stammzelltransplantation</b>					
AlloSCT	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.	n. z.
<p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBc: Hepatitis-B Core; HCV: Hepatitis-C-Virus; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; n. z.: nicht zutreffend; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid</p>					

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen.

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				
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucl	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-	Lymphodepletion		
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen 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				
		Chemotherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	3	3
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
			Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	1 x vor Beginn der Behandlung	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Pola-BR	Rituximab	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 Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	6

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				
	Polatuzumab vedotin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	6
	Bendamustin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2	12
Tafasitamab + Lenalidomid	Tafasitamab	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 parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	5 (Zyklus 1) 8 (Zyklus 2 und 3) 20 (ab Zyklus 4)	33
	Lenalidomid		Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Behandlung	1
			HBc-Antikörper (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
<p>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; HBc: Hepatitis-B Core; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 bzw. Tabelle 3-20 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 [2, 27, 28].

### ***Zu bewertendes Arzneimittel***

Vor Beginn der Behandlung mit Axi-Cel 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/m<sup>2</sup> und Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> und sollte am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Axi-Cel verabreicht werden [1].

### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

#### ***Patienten, die für eine HDT infrage kommen***

##### ***R-DHAP***

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-Status und den Hepatitis-B-Core (HBc)-Antikörper-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 [9]. Zudem ist bei Verabreichung von Cisplatin eine Prähydratation mit mindestens 1.000 mL (100-200 mL/Stunde über 6 bis 8 Stunden) Natriumchlorid 0,9% sowie eine Posthydratation mit weiteren 2.000 mL Natriumchlorid 0,9% (100–200 mL/Stunde über 6 bis 12 Stunden) notwendig. Dies ergibt eine Gabe von 3.000 mL bis 4.400 mL Natriumchlorid 0,9% pro Tag für die Hydratation. Zusätzlich soll eine forcierte Diurese mit 37,5 g Mannitol als 10%ige Lösung durchgeführt werden [29].

##### ***R-GDP***

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-Status und den HBc-Antikörper-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 [9]. Zudem ist bei Verabreichung von Cisplatin eine Prähydratation mit mindestens

1.000 mL (100-200 mL/Stunde über 6 bis 8 Stunden) Natriumchlorid 0,9% sowie eine Posthydratation mit weiteren 2.000 mL Natriumchlorid 0,9% (100–200 mL/Stunde über 6 bis 12 Stunden) notwendig. Dies ergibt eine Gabe von 3.000 mL bis 4.400 mL Natriumchlorid 0,9% pro Tag für die Hydratation. Zusätzlich soll eine forcierte Diurese mit 37,5 g Mannitol als 10%ige Lösung durchgeführt werden [29].

### *R-ICE*

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-Status und den HBc-Antikörper-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 [9]. Zudem ist bei der Verabreichung von Ifosfamid eine Begleitmedikation mit Mesna erforderlich. Zum Zeitpunkt 0 soll den Patienten eine Bolus-injektion mit Mesna in einer Dosierung von 20% der Ifosfamid-Dosis verabreicht werden. Darauf folgt eine kombinierte Dauerinfusion aus Ifosfamid und Mesna. Die Dosierung von Mesna beträgt für die Dauerinfusion bis zu 100% der Ifosfamid-Dosis. Nach Abschluss der Dauerinfusion sollen Patienten Mesna mit einer Dosierung von bis zu 50% der Ifosfamid-Dosis erhalten [17].

### ***Stammzelltransplantation:***

#### *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 3-17 dargelegt.

#### *Allogene Stammzelltransplantation (alloSCT)*

Bei der alloSCT handelt es sich um eine Krankenhausleistung, deren Abrechnung über das DRG-Fallpauschalen-System erfolgt. Die anfallenden Kosten werden in Tabelle 3-18 dargelegt.

### ***Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen***

#### *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-Status und den HBc-Antikörper-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 [9].

#### *Tafasitamab + Lenalidomid*

Vor Beginn der Behandlung mit Lenalidomid sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten der HBV-Status bestimmt werden. Dies beinhaltet den Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status,

den HBc-Antikörper-Status, den Hepatitis-B Oberflächenantigen-Antikörper-Status und die quantitative Bestimmung der HBV-Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) [30].

### ***Sonstige GKV-Leistungen***

Nach der Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechenbar [31]. Daher wurden diese GKV-Leistungen für Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab, Cisplatin, Cytarabin, Gemcitabin, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid, Dexamethason, Polatuzumab vedotin, Bendamustin und Tafasitamab pro Gabe angesetzt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 bzw. Tabelle 3-20 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 3-21: 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 €
HBc-Antikörper (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 (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer: 32575)	4,45 €
<i>Lymphodepletion Axi-Cel</i> Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> KOF Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> KOF	19,84 € 209,30 €
<i>Prämedikation Rituximab (R-DHAP; R-GDP; R-ICE; Pola-BR)</i> Paracetamol 500-1.000 mg Dimetinden 0,1 mg/kg	0,16-0,32 € 6,57 €
<i>Prä- und Posthydratation + Diurese Cisplatin (R-DHAP; R-GDP)</i> Mannitol 10% Inf.-Lsg. 37,5 g/Tag Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg.(3.000 mL-4.400 mL/Tag)	9,11 € 9,77 €–15,12 €
<i>Begleitmedikation Ifosfamid (R-ICE)</i> Mesna (Uromitexan-Gabe): Zum Zeitpunkt 0 erfolgt eine Bolusinjektion von 20% der Ifosfamid-Dosis (1.000 mg/m <sup>2</sup> ), gefolgt von bis zu 100% der Ifosfamid-Dosis als kombinierte Dauerinfusion aus Ifosfamid + Mesna (5.000 mg/m <sup>2</sup> KOF) gefolgt von 6 bis 12 Stunden von bis zu 50% der Ifosfamid-Dosis (2.500 mg/m <sup>2</sup> KOF) nach Abschluss der Ifosfamid-Gabe.	148,35 €
Stand der Lauer-Taxe: 01. April 2024; Stand EBM: 2024/Q1 [32] Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel;; DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBc: Hepatitis-B Core; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Inf.-Lsg: Infusionslösung; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid	



*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 [33].

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zur Testung auf HBV, HCV und HIV wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: 1. Quartal 2024) entnommen [32].

Vor der Gabe von Axi-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/m<sup>2</sup> KOF bzw. 30 mg/m<sup>2</sup> KOF vorgesehen. Unter Berücksichtigung der schon im Abschnitt 3.3.2 berechneten durchschnittlichen KOF von 1,91 m<sup>2</sup> ergeben sich der in Tabelle 3-22 dargestellte Verbrauch und die entsprechenden Kosten [23].

Tabelle 3-22: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion

	Axi-Cel	
	Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> KOF	Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> KOF
<b>Verbrauch pro Gabe</b>	955 mg	57,3 mg
<b>Gesamtverbrauch</b>	3 Flaschen à 1 g	6 Flaschen à 50 mg
<b>Kosten</b>	59,51 €	627,90 €
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; g: Gramm; KOF: Körperoberfläche; m <sup>2</sup> : Quadratmeter; mg: Milligramm Quelle: [3]		

Vor der Gabe von 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 3-23).

Tabelle 3-23: Verbrauch und Kosten von Paracetamol und Dimetinden im Rahmen der Prämedikation vor der Gabe von Rituximab

	Rituximab	
	Paracetamol 500-1.000 mg	Dimetinden 0,1 mg/kg
<b>Verbrauch pro Gabe</b>	500-1.000 mg	7,8 mg
<b>Gesamtverbrauch</b>	3-12 Tabletten à 500 mg	6-12 Flaschen à 4 mg
<b>Kosten</b>	0,47 €-1,89 €	19,72 €-39,43 €
kg: Kilogramm; mg: Milligramm Quelle: [3]		

Eine Prähydratation mit mindestens 1.000 mL (100-200 mL/Stunde über 6 bis 8 Stunden) sowie eine Posthydratation mit weiteren 2.000 mL (100–200 mL/Stunde über 6 bis 12 Stunden) ist bei Verabreichung von Cisplatin notwendig. Somit ergibt sich eine Gabe von 3.000 mL bis 4.400 mL pro Tag für die Hydratation der Patienten. Zusätzlich soll eine forcierte Diurese mit 37,5 g Mannitol als 10%ige Lösung durchgeführt werden. Diese Begleitmedikation betrifft die Induktionstherapie R-DHAP und R-GDP (siehe Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Verbrauch und Kosten von Mannitol und Natriumchlorid im Rahmen der Induktionstherapien R-DHAP und R-GDP

	Cisplatin	
	Natriumchlorid 0,9%	Mannitol 10% Inf.-Lsg. 37,5 g/Tag
<b>Verbrauch pro Gabe</b>	3.000 ml bis 4.400 ml/Tag	37,5 g/Tag
<b>Gesamtverbrauch</b>	9-12 Infusionslösungen à 1.000 ml und 0-3 Infusionslösungen à 500 ml	3 Infusionslösungen à 500 ml
<b>Kosten</b>	6,27 €-39,10 €	27,33 €
kg: Kilogramm; mg: Milligramm, ml: Milliliter; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid Quelle: [3]		

Bei Gabe von Ifosfamid ist eine Begleitmedikation mit Mesna erforderlich. Zum Zeitpunkt 0 soll den Patienten eine Bolus-injektion mit Mesna in einer Dosierung von 20% der Ifosfamid-Dosis verabreicht werden. Darauf folgt eine kombinierte Dauerinfusion aus Ifosfamid und Mesna. Die Dosierung von Mesna beträgt für die Dauerinfusion bis zu 100% der Ifosfamid-Dosis. Nach Abschluss der Dauerinfusion sollen Patienten Mesna mit einer Dosierung von bis zu 50% der Ifosfamid-Dosis erhalten (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Verbrauch und Kosten von Mesna im Rahmen der Induktionschemotherapie R-ICE

	Ifosfamid		
	Mesna Bolusinjektion	Mesna Dauerinfusion	Mesna Infusion 6 bis 12 Stunden nach Dauerinfusion
<b>Verbrauch pro Gabe</b>	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF (20 % der Ifosfamid-Dosis): 1.910 mg	Bis 5.000 mg/m <sup>2</sup> KOF (bis zu 100% der Ifosfamid-Dosis): 9.550 mg	bis 2.500 mg/m <sup>2</sup> KOF (bis zu 50% der Ifosfamid-Dosis): 4.775 mg
<b>Gesamtverbrauch</b>	6 Infusionslösungen à 1.000 mg	6 Infusionslösungen à 5.000 mg	3 Infusionslösungen à 5.000 mg
<b>Kosten</b>	53,72 €	260,88 €	130,44 €

KOF: Körperoberfläche; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid  
Quelle: [3]

Geben Sie in Tabelle 3-26 bzw. Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 bzw. Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen.

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Regime	Wirkstoff			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	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	300,00 €
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	300,00 €
			Fludarabin	627,90 €
			Cyclophosphamid	59,51 €

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			
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			HCV-Antikörper (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
			Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosismethotherapie und anschließender autologen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>				
<b>Induktionstherapie</b>				
R-DHAP	Rituximab	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)	400,00 €
			Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			<i>Prämedikation</i>	
	Dimetinden		26,29 €	
	Paracetamol		0,63 €-1,26 €	
	Dexamethason		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.200,00 €
	Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	600,00 €
	Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	300,00 €

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Regime	Wirkstoff			
R-GDP	Rituximab	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)	300,00 €
			Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			<i>Prämedikation</i>	
			Dimetinden	19,72 €
			Paracetamol	0,47 €-0,95 €
			Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)
	Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	300,00 €
			Mannitol 10% Inf.-Lsg. 37,5 g/Tag	27,33 €
			Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg. 3 L-4,4 L/Tag	29,32 €-45,37 €
R-ICE	Rituximab	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)	400,00 €
			Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			<i>Prämedikation</i>	
			Dimetinden	26,29 €
			Paracetamol	0,63 €-1,26 €
			Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)
	Mesna		445,04 €	

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			
	Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	300,00 €
	Etoposid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	900,00 €
<b><i>Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation</i></b>				
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	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Regime	Wirkstoff			
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosismethotherapie und anschließender allogenen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
R-DHAP	Rituximab	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)	400,00 €
			Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			<i>Prämedikation</i>	
			Dimetinden	26,29 €
			Paracetamol	0,63 €-1,26 €
	Dexamethason		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.200,00 €
	Cytarabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	600,00 €
	Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	300,00 €
	R-GDP		Rituximab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind
Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)		5,50 €		
HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)		5,90 €		
<i>Prämedikation</i>				
Dimetinden		19,72 €		
Paracetamol		0,47 € -0,95 €		
Gemcitabin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	600,00 €	

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Regime	Wirkstoff			
	Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	300,00 €
			Mannitol 10% Inf.-Lsg. 37,5 g/Tag	27,33 €
			Natriumchlorid 0,9% Inf.-Lsg. 3 L–4,4 L/Tag	29,32 €–45,37 €
R-ICE	Rituximab	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)	400,00 €
			Hepatitis-B Oberflächenantigen-Status (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
			HBc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			<i>Prämedikation</i>	
	Dimetinden		26,29 €	
	Paracetamol		0,63 €–1,26 €	
	Ifosfamid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	300,00 €
			Mesna	445,04 €
	Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	300,00 €
	Etoposid		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	900,00 €



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			
<b>Hochdosischemotherapie mit einer allogenen Stammzelltransplantation</b>				
alloSCT	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.
<p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); 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; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Hbc: Hepatitis-B Core; HCV: Hepatitis-C-Virus; HDT: Hochdosischemotherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Inf.-Lsg.: Infusionslösung; L: Liter; n. z.: nicht zutreffend; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid</p>				

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen.

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Regime	Wirkstoff			
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	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 zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	300,00 €
			Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	300,00 €
			Fludarabin	627,90 €
			Cyclophosphamid	59,51 €
			Hbc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
			HCV-Antikörper (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				
			Nachweis von HIV-1- und HIV-2-Antikörpern und von HIV-p24-Antigen (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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 €	
			Hbc-Antikörper (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €	
			Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	600,00 €	
			<i>Prämedikation</i>		
	Paracetamol		0,95 € - 1,89 €		
	Dimetinden		39,43 €		
	Polatumumab vedotin		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	600,00 €	
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1.200,00 €			
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)	3.300,00 €	
	Lenalidomid		Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €	
			Hbc-Antikörper (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 €	
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Hbc: Hepatitis-B Core;					

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Regime	Wirkstoff			
HCV: Hepatitis-C-Virus; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 bzw. Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) für Patienten, die für eine HDT infrage kommen

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	280.302,26 € <sup>a</sup>	707,56 €	600,00 €	281.609,82 €

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

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 €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosismotherapie und anschließender autologen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>					
<i>Induktionstherapie</i>					
R-DHAP	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	12.446,04 €	94,97 €-111,65 €	2.500,00 €	15.041,01 €-15.057,69 €
R-GDP		9.597,06 €	88,24 €-104,77 €	1.200,00 €	10.885,30 €-10.901,83 €
R-ICE		13.639,35 €	483,36 €-483,99 €	1.900,00 €	16.022,71 €-16.023,34 €
<b>Hochdosismotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation</b>					
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.	41.182,35 € <sup>b</sup>
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosismotherapie und anschließender allogenen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionstherapie)</b>					
<i>Induktionstherapie</i>					
R-DHAP	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	12.446,04 €	94,97 €-111,65 €	2.500,00 €	15.041,01 €-15.057,69 €
R-GDP		9.597,06 €	88,24 €-104,77 €	1.200,00 €	10.885,30 €-10.901,83 €
R-ICE		13.639,35 €	483,36 €-483,99 €	1.900,00 €	16.022,71 €-16.023,34 €

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b><i>Hochdosischemotherapie mit einer allogenen Stammzelltransplantation</i></b>					
alloSCT	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.	63.099,50 €- 96.921,88 € <sup>c</sup>
<b><i>Gesamtkosten Induktionschemotherapie + ASCT</i></b>					
ASCT + R-DHAP	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.	56.223,36 €- 56.240,04 €
ASCT + R-GDP		n. z.	n. z.	n. z.	52.067,65 €- 52.084,18 €
ASCT + R-ICE		n. z.	n. z.	n. z.	57.205,06 €- 57.205,69 €

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Gesamtkosten Induktionstherapie + alloSCT</b>					
alloSCT + R-DHAP	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.	78.140,51 €- 111.979,57 €
alloSCT + R-GDP		n. z.	n. z.	n. z.	73.984,80 €- 107.823,71 €
alloSCT + R-ICE		n. z.	n. z.	n. z.	79.122,21 €- 112.945,22 €
<p>a: siehe detaillierte Berechnung in Tabelle 3-16</p> <p>b: Kosten enthalten Zusatzentgelt ZE163 für die DRG A42A sowie das Zusatzentgelt ZE162 für die DRG A15C [4]</p> <p>c: Kosten enthalten Zusatzentgelt ZE163 für die DRG R61G, ZE163 für die DRG A04E sowie Zusatzentgelte der jeweiligen FPV (ZE2024-35.01; ZE2024-35.02; ZE2024-35.03) sowie Z42Z (Nicht mit dem Fallpauschalen-Katalog vergütete vollstationäre Leistungen [Anlage 3a und 3b]) [4]</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma; DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group); FPV: Fallpauschalenvereinbarung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); n. z.: nicht zutreffend; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; ZE: Zusatzentgelt</p>					

Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) für Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	280.302,26 € <sup>a</sup>	707,56 €	600,00 €	281.609,82 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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	86.258,99 €	51,78 €-52,72 €	2.400,00 €	88.710,77 €-88.711,71 €
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	102.211,31 €	106,40 €	3.300,00 €	105.617,71 €
a: siehe detaillierte Berechnung in Tabelle 3-16 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; 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); 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 Behandlungsreinrichtung [34, 35]. Derzeit haben in Deutschland über 40 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 2024) [36].

Die Zielpopulation für Axi-Cel wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 284-547 Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind und 113-219 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 [35]) im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgt.

### ***Kontraindikation***

Gemäß der Fachinformation ist Axi-Cel bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Cryosstor CS10 [enthält Dimethylsulfoxid, DMSO], 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 spielt somit bei der Therapie mit Axi-Cel keine Rolle.



*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 und Gebrauchsinformationen 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<sup>®</sup> Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand der Information: April 2024.

2. 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). Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.03.2024]
3. Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2024.
4. 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. 2024.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem 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](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_D_LBCL_Langversion_1.0.pdf). [Zugriff am: 11.03.2024]
6. 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.
7. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung. Stand der Information: Januar 2020.
8. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: April 2023.
9. Celltrion Healthcare Hungary Kft. Fachinformation Truxima® (Rituximab) 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: August 2023.
10. ratiopharm GmbH. Fachinformation Dexa-ratiopharm 40 mg/100 mg Injektionslösung. Stand der Information: Dezember 2021.
11. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY. 12. 2014.
12. AqVida GmbH. Fachinformation GEMCITABIN AqVida 38 mg/ml 1000 mg Plv.z.H.Inf.-L. Stand der Information: Dezember 2018.
13. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Juni 2023.
14. TAD Pharma GmbH. Gebrauchsinformation Dexamethason TAD® 20 mg Tabletten/TAD® 40 mg Tabletten. Stand der Information: Januar 2022.
15. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2022.

16. Hexal AG. Fachinformation Etoposid HEXAL<sup>®</sup>. Stand der Information: Dezember 2023.
17. STADAPHARM GmbH. Fachinformation IFO-cell<sup>®</sup> 2 g/- 5 g. Stand der Information: August 2021.
18. Roche Pharma AG. Fachinformation Polivy<sup>®</sup>. Stand der Information: Mai 2022.
19. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Bendamustin Accord 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Februar 2021.
20. Incyte Biosciences Distribution B. V. Fachinformation MINJUVI<sup>®</sup> 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Mai 2023.
21. TAD Pharma GmbH. Gebrauchsinformation Lenabdor<sup>®</sup> (2,5/5/7,5/10/15/20/25) mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2021.
22. 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.
23. 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: 12.04.2024]
24. Die Charité - Universitätsmedizin Berlin. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPflV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG / § 8 BPflV. 2024. Verfügbar unter: [https://www.charite.de/fileadmin/user\\_upload/portal/klinikum/behandlung\\_stationaer/Entgelttarif.pdf](https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf). [Zugriff am: 02.04.2024]
25. GKV-Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW). 2024. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH\\_BBFW\\_2024.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2024.pdf). [Zugriff am: 02.04.2024]
26. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bundesgesetzblatt Teil I. 2024. Ausgegeben zu Bonn am 27. März 2024. Nr. 105. Gesetz zur Förderung der Qualität der stationären Versorgung durch Transparenz (Krankenhaustransparenzgesetz) - Vom 22. März 2024. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/bundestag-beschliesst-krankenhaustransparenzgesetz>. [Zugriff am: 02.04.2024]
27. 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](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: 05.04.2024]
28. 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](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: 05.04.2024]

29. TEVA GmbH. Fachinformation Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat<sup>®</sup> zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2018.
30. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. REVLIMID<sup>®</sup> Hartkapseln. Stand der Information: September 2023.
31. 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](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf). [Zugriff am: 05.04.2024]
32. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KVB). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: Januar 2024. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php>. [Zugriff am: 02.04.2024]
33. 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 (Follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15\\_AM-RL-XII\\_Mosunetuzumab\\_D-825\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_TrG.pdf). [Zugriff am: 05.04.2024]
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-340. 2023.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie - In Kraft getreten am: 26.03.2024 - Anlage I: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/122/>. [Zugriff am: 08.04.2024]
36. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT). CART-Zentren-Qualifikation: Alle Standorte. 2024. Verfügbar unter: <https://dag-hszt.de/CAR-T.html>. [Zugriff am: 11.04.2024]

### 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<sup>®</sup>) 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 angewendet werden, der über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien verfügt und in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) müssen vor der Infusion mindestens 1 Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer zusätzlichen Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

#### **Dosierung**

Yescarta ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem Infusionsbeutel. Die Zieldosis beträgt  $2 \times 10^6$  CAR-positiv, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (innerhalb eines Bereichs von  $1 \times 10^6$ – $2 \times 10^6$  Zellen/kg) mit maximal  $2 \times 10^8$  CAR-positiv, lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Körpergewicht von 100 kg und darüber. Die Verfügbarkeit von Yescarta muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion begonnen wird.

### *Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)*

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

### *Prämedikation*

- Es wird ca. 1 Stunde vor der Infusion von Yescarta eine Prämedikation mit oralem Paracetamol 500–1.000 mg und intravenösem oder oralem Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg oder äquivalenten Arzneimitteln empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren. Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen, da diese die Aktivität von Yescarta beeinflussen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### *Überwachung*

- Die Patienten müssen in den ersten 7 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte können eine Hospitalisierung für die ersten 7 Tage oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 7 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 Human 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  $\geq 65$  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 anzuwenden.

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

Vor der Verabreichung ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf dem Yescarta-Infusionsbeutel und der Kassette übereinstimmt.

### *Anwendung*

- 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-Infusionsbeutel übereinstimmt.
- Nachdem die Schläuche gespült wurden, muss der gesamte Inhalt des Yescarta-Infusionsbeutels innerhalb von 30 Minuten infundiert werden, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer 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 Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Rückverfolgbarkeit***

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren

#### ***Autologe Anwendung***

Yescarta ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere 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 angewendet werden, wenn die

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

### **Allgemein**

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt 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)

In manchen Fällen kann die Behandlung nach der Anwendung des Chemotherapieschemas zur Lymphozytendepletion verschoben werden. Wenn die Infusion um mehr als 2 Wochen, nachdem der Patient die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten hat, verschoben wird, muss das Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion erneut angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### **Überwachung nach der Infusion**

Die Patienten müssen in den ersten 7 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte können eine Hospitalisierung für die ersten 7 Tage nach der Infusion, oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen. Nach Ablauf der ersten 7 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.

Die Patienten müssen 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.

### **Übertragung eines Infektionserregers**

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



### ***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***

Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation 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 ZNS-Lymphom***

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***

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 3-30 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, angewendet.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden.

### ***Behandlung des Yescarta-assoziierten Zytokin-Freisetzungssyndroms***

Vor der Yescarta-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab ein Interleukin-6-(IL-6)-Rezeptor-Blocker, pro Patient vor Ort sein und zur Anwendung zur Verfügung stehen. Das qualifizierte 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 3-30). 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 3-30: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

CRS-Schweregrad <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroide
<b>Schweregrad 1</b> Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit,	Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 2 behandeln.	n. z.

CRS-Schweregrad <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikosteroide
Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).		
<b>Schweregrad 2</b> Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf weniger als 40% FiO <sub>2</sub> oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität 2. Grades <sup>b</sup> .	Tocilizumab <sup>c</sup> 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde anwenden (maximal 800 mg). Tocilizumab bei Bedarf alle 8 Stunden erneut anwenden, 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.
<b>Schweregrad 3</b> Symptome erfordern eine intensive Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40% FiO <sub>2</sub> 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) anwenden. Kortikosteroidgabe fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 (siehe unten) behandeln.
<b>Schweregrad 4</b> 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 anwenden; bei Besserung wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt oder sich der Zustand verschlechtert, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.
<p>a: Lee et al 2014  b: Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 3-31  c: Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab  CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); FiO<sub>2</sub>: Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fragment of inspired Oxygen); kg: Kilogramm; mg: Milligramm; n. z.: nicht zutreffend</p>		

### **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. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 6 Tage (Spanne: 1 bis 133 Tage) in ZUMA-1 und ZUMA-7 und 7 Tage (Spanne: 1 bis 177 Tage) in ZUMA-5 nach der Yescarta-Infusion (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 3-31). 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/ICANS muss eine intensivmedizinische 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 3-31).

Tabelle 3-31: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS

<b>Bewertung des Schweregrades</b>	<b>Gleichzeitiges CRS</b>	<b>Kein gleichzeitiges CRS</b>
Schweregrad 2	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-30 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 anwenden, 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 anwenden. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 3	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-30 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 anwenden. Zusätzlich Dexamethason 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab anwenden 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 3-30 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 <sup>a</sup> in Erwägung ziehen.	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös anwenden; wenn eine Besserung eintritt, wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, 1.000 mg Methylprednisolon dreimal täglich intravenös oder alternative Therapie <sup>a</sup> 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).</p> <p>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 der Fachinformation). Bei immunsupprimierten Patienten wurden lebensbedrohliche und tödlich verlaufende opportunistische Infektionen berichtet, einschließlich disseminierter Pilzinfektionen. 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 der Fachinformation). 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.

### **Reaktivierung des Virus**

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. Bei Patienten, die mit Yescarta und zuvor auch mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde eine Reaktivierung des John Cunningham (JC)-Virus berichtet, die zu einer multi-fokalen progressiven Leukenzephalopathie (PML) führte. Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet. Bei immunsupprimierten Patienten mit neu auftretenden oder sich verschlimmernden neurologischen Symptomen sollte die Möglichkeit einer PML in Betracht gezogen werden und es sollten entsprechende diagnostische Untersuchungen durchgeführt werden.

Weitere lebensbedrohliche und tödlich verlaufende Fälle einer Reaktivierung von HHV-6 wurden berichtet.

### ***Länger anhaltende Zytopenien***

Nach Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Yescarta-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln und müssen gemäß Standardleitlinien behandelt werden. Nach Yescarta-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie. Das Blutbild der Patienten muss nach der Yescarta-Infusion überwacht werden.

### ***Hypogammaglobulinämie***

Bei Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, kann eine B-Zell-Aplasia auftreten, welche zu einer Hypogammaglobulinämie führt. Hypogammaglobulinämie wurde bei mit Yescarta behandelten Patienten sehr häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Eine Hypogammaglobulinämie macht Patienten anfälliger für Infektionen. Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Yescarta zu überwachen und müssen im Fall rezidivierender Infektionen durch Infektionsprophylaxe, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen und gemäß der Standardleitlinien gehandhabt werden.

### ***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 mit T-Zell-Ursprung 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***

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

***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.

Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide kann die Aktivität von Yescarta beeinflussen. Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide vor der Infusion wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die Gabe von Kortikosteroiden gemäß den Leitlinien zur Behandlung von Toxizitäten beeinflusst nicht die Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen.

***Lebendimpfstoffe***

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Yescarta-Therapie wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphodepletion, während der Yescarta-

Therapie und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen***

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 Lymphozytendepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphozytendepletion 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 Anwendung bei einer Schwangeren 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. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen müssen über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Yescarta verzichtet werden soll / die Behandlung mit Yescarta zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.



**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 aus klinischen Studien in Bezug auf eine Überdosierung von 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 vor Ort 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 geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS vor Ort zur Verfügung stehen.
- sichergestellt wird, dass das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

- im Rahmen der Schulung zur Qualifizierung der medizinischen Einrichtung sichergestellt wird, dass das medizinische Fachpersonal auf die Notwendigkeit aufmerksam gemacht wird, den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu kontaktieren, um Empfehlungen bezüglich der Entnahme und Untersuchung von Tumorproben nach dem Auftreten eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung zu erhalten.

**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 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 geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung eines CRS vor Ort 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 3-32: 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"> <li>•Aktualisierungsberichte: Jährliche Sicherheitsberichte und 5-Jahres-Zwischenberichte</li> <li>•Abschlussbericht der Studienergebnisse: Juni 2043</li> </ul>
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 9.0 für Yescarta [3].

**Sicherheitsbedenken**

Tabelle 3-33: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
Wichtige identifizierte Risiken	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie
Wichtige potenzielle Risiken	Sekundäre hämatologische Malignität (einschließlich aufgrund von RCR) Immunogenität Tumorlysesyndrom (TLS) Verschlechterung der Graft-Versus-Host-Disease (GVHD)
Fehlende Informationen	Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); RCR: Replikationskompetente Retroviren (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlysesyndrom; GVHD: Graft-Versus-Host-Disease	

**Pharmakovigilanzplan**

Tabelle 3-34: 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 Behandlung von r/r DLBCL oder PMBCL und FL erhalten haben  Laufend	Zusätzliche Charakterisierung der identifizierten Risiken, weitere Auswertung von potenziellen Risiken und fehlenden Informationen	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre hämatologische Malignität TLS Verschlechterung der GVHD Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit	Einreichung des Abschlussberichts	1. Juni 2043
<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				

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
<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 Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre hämatologische Malignität (einschließlich aufgrund von RCR) Immunogenität TLS Verschlechterung der GVHD Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR	Jährlich
			Finaler Bericht Kohorte 1 und 2	31. August.2031
			Finaler Bericht Kohorte 3	31. Oktober 2032
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 Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre hämatologische Malignität (einschließlich aufgrund von RCR) Immunogenität TLS Verschlechterung der GVHD Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR	Jährlich
			Finaler Bericht	30. April.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 hämatologische Malignität (einschließlich aufgrund von RCR) Immunogenität TLS Verschlechterung der GVHD Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR  Finaler Bericht	Jährlich  31. August 2033
<p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); EU: Europäische Union; FL: Follikuläres Lymphom; 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 3-35: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.7 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"> <li>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal</li> <li>Informationskarte für Patienten</li> </ul>	<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: 1. Juni 2043</p> <p>ZUMA-1: 31. Oktober 2032</p> <p>ZUMA-5: 30. April 2036</p> <p>ZUMA-6: 31. August 2033</p>



Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontrolliertes Distributions-Programm</li> </ul>	
CRS	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 4 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"> <li>Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal</li> <li>Informationskarte für Patienten</li> <li>Kontrolliertes Distributions-Programm</li> </ul>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 1. Juni 2043 ZUMA-1: 31. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036 ZUMA-6: 31. August 2033</p>
Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 1. Juni 2043 ZUMA-1: 31. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036 ZUMA-6: 31. August 2033</p>
Infektionen	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 01. Juni 2043 ZUMA-1: 31. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036 ZUMA-6: 31. August 2033</p>
Hypogammaglobulinämie	<p>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</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 1. Juni 2043</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	ZUMA-1: 31. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036 ZUMA-6: 31. August 2033
Sekundäre hämatologische Malignität (einschließlich aufgrund von RCR)	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: 1. Juni 2043 ZUMA-1: 31. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036 ZUMA-6: 31. August 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. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036 ZUMA-6: 31. August 2033
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: 1. Juni 2043 ZUMA-1: 31. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036 ZUMA-6: 31. August 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: 1. Juni 2043 ZUMA-1: 31. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		ZUMA-6: 31. August 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: 1. Juni 2043
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: 1. Juni 2043 ZUMA-1: 31. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036 ZUMA-6: 31. August 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: 1. Juni 2043 ZUMA-1: 31. Oktober 2032 ZUMA-5: 30. April 2036 ZUMA-6: 31. August 2033
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, 5].

*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<sup>®</sup> Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand der Information: April 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Yescarta<sup>®</sup>: EPAR - Product information. 2024. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 16.04.2024]
3. Kite Pharma Inc. EU Risk Management Plan for Yescarta<sup>®</sup> (axicabtagene ciloleucel). Version 9.0. 2023.

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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie_BAnz.pdf). [Zugriff am: 16.04.2024]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie - In Kraft getreten am: 26.03.2024 - Anlage I: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/122/>. [Zugriff am: 08.04.2024]

### **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 3-36 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 3-36 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 3-36: 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 Behandlung mit Yescarta 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. 3, Abschnitt 4.4)	ja
4	Überwachung auf Anzeichen und Symptome neurologischer Nebenwirkungen	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. (S. 3, Abschnitt 4.4)	ja

HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome)

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der Stand der Fachinformation für Axi-Cel (Yescarta®) ist April 2024 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-36, 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 3-36 bei.*

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-36 werden durch den EBM abgebildet.

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

Es wurde die Version 2024/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<sup>®</sup> Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand der Information: April 2024.