

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

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

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 13.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse des historischen Vergleichs der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 .....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des mITT-Analysis-Sets .....	12

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
mITT	Modified Intention to Treat
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematischer Literaturreview
TFL	Transformiertes follikuläres Lymphom
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Axicabtagen-Ciloleucel</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Yescarta®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XX70</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>38650</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>16230191</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C83.3 (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) C85.2 (Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom)</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I116057, I127463, I116058, I116316, I110900, I114432, I127694, I128864, I116059, I80458, I73247, I80457, I112100, I76218, I96255, I100574, I116060, I76274, I30525, I18437, I77137, I18438, I116061, I129052, I92930, I130112, I129310, I128895, I21941, I21942, I21943, I85044, I128865, I116062, I116063, I76224, , I111582I110567, I111285, I116081, I131597</b>



### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.	23.08.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom		

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Nicht zutreffend
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom</p>		

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

Da es sich bei Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als „Axi-Cel“) um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Nutzenbewertung anhand der Zulassungsstudie ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Zulassungsstudie ZUMA-1 ist eine prospektive, offene, multizentrische einarmige Phase I/II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit Chemotherapie-refraktärem aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom untersucht. Insgesamt wurden 111 Patienten in die Studie eingeschlossen, 101 Patienten mit DLBCL (77 Patienten), TFL (16 Patienten) oder PMBCL (8 Patienten) erhielten eine Infusion mit Axi-Cel. Die primäre Analyse erfolgte am 27. Januar 2017, danach erfolgte am 11. August 2017 ein 12-Monats-Update, sowie am 11. August 2018 ein 24-Monats-Update. Im Rahmen des langfristigen Follow-up erfolgt ein jährliches Update zum Gesamtüberleben sowie zu den UE. Für das Gesamtüberleben liegen somit die 60-Monats-Daten vom Datenschnitt zum 11. August 2021 vor.

Die Überlebensrate in der Studie ZUMA-1 lag nach 60 Monaten bei 42,6%. Somit war fast die Hälfte der Patienten auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben (42,6% [32,8; 51,9]) (siehe Tabelle 1-7), was insbesondere vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Patientenpopulation mit einer ansonsten sehr schlechten Prognose eine nachhaltige und bisher nicht beobachtete Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Das mediane Gesamtüberleben für das mITT-Analysis-Set in der Studie ZUMA-1 liegt bei 25,8 Monaten [12,8; NE]. In der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-1 zeigt sich ein stabiles Plateau (siehe Abbildung 1), das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet. Patienten, die auf eine Therapie mit Axi-Cel ansprechen, haben ab dem ca. 16. Monat nach Behandlung kein besonders erhöhtes Risiko mehr zu versterben. Es gibt somit anhand des Gesamtüberlebens keine Anzeichen dafür, dass die Erkrankung nach einer gewissen Zeit rezidiert. Bei einem großen Teil der Patienten kann somit von einer Heilung ausgegangen werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – weitere Untersuchungen (mITT-Analysis-Set)

Parameter	DLBCL (N=77)	TFL (N=16)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=93)	Gesamt (N=101)
Verstorbene Patienten, n (%)	49 (63,6)	8 (50,0)	2 (25,0)	57 (61,3)	59 (58,4)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	28 (36,4)	8 (50,0)	6 (75,0)	36 (38,7)	42 (41,6)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	15,4 [10,4; 45,7]	63,4 [10,3; NE]	NR [4,9; NE]	20,3 [11,5; 48,6]	25,8 [12,8; NE]
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>					
Monat 12	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [46,3; 89,8]	75,0 [31,5; 93,1]	59,1 [48,5; 68,3]	60,4 [50,2; 69,2]
Monat 24	45,5 [34,1; 56,1]	62,5 [34,9; 81,1]	75,0 [31,5; 93,1]	48,4 [37,9; 58,1]	50,5 [40,4; 59,7]
Monat 60	36,4 [25,8; 47,0]	56,3 [29,5; 76,2]	75,0 [31,5; 93,1]	39,8 [29,9; 49,5]	42,6 [32,8; 51,9]
<b>Cut-off-Datum: 11. August 2021</b>					
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

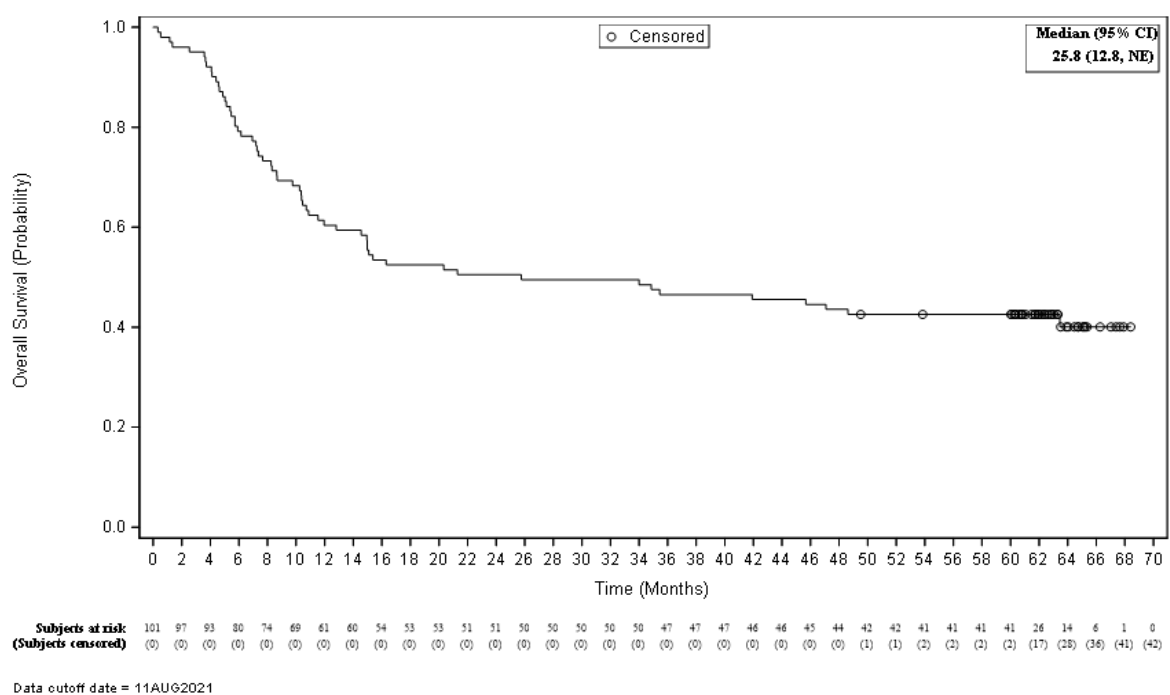


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des mITT-Analysesets

mITT: Modified Intention to Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Der historische Vergleich mit den Ergebnissen der Studie SCHOLAR-1 zeigt dementsprechend einen deutlichen Vorteil von Axi-Cel bezüglich des Gesamtüberlebens. Bei SCHOLAR-1 handelt es sich um eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse zur Untersuchung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem DLBCL, PMBCL und TFL. SCHOLAR-1 wurde durchgeführt, um die Ergebnisse von ZUMA-1 mit den Resultaten der bisher verfügbaren Behandlungsoptionen zu vergleichen.

In der bewertungsrelevanten Population der Studie SCHOLAR-1 lag die 24-Monats-Überlebensrate im standardisierten Vergleich bei lediglich 12%. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 4,3 Monaten. Im Vergleich dazu lag die 24-Monats-Überlebensrate in der mITT-Population für den indirekten Vergleich der Studie ZUMA-1 bei 50% und das mediane Gesamtüberleben lag bei 23,5 Monaten. Demnach war das Mortalitätsrisiko unter Axi-Cel im Vergleich zu den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten statistisch signifikant um 69% reduziert, das Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)] lag bei 0,31 [0,21; 0,44]; p-Wert < 0,0001. Auch unter Bezugnahme auf die 60-Monats-Überlebensrate der Studie ZUMA-1 von 43% und einer Überlebensrate von 12% in der Studie SCHOLAR-1 (in der Studie SCHOLAR-1 fand ab dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung statt, was zu einer möglichen Überschätzung der Überlebensrate und somit zu einer Verzerrung zuungunsten von Axi-Cel führt) liegt ein erheblicher Vorteil im standardisierten Vergleich vor (HR: 0,35 mit 95%-KI: [0,24; 0,50]; p < 0,0001). Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stellen eine bisher nie dagewesene dramatische Verbesserung der Prognose für die Patienten dar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Axi-Cel ist statistisch signifikant um ein Vielfaches höher im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Studie SCHOLAR-1. So zeigten 83,2% der Patienten in der Studie ZUMA-1 ein Ansprechen auf die Therapie mit Axi-Cel, 58,4% der Patienten sogar ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR). In der SCHOLAR-1 konnte hingegen nur für 33,9% der Patienten ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie beobachtet werden, ein CR sogar nur für 15,2% der Patienten (siehe Tabelle 1-8). Der Behandlungsunterschied ist anhand des Odds Ratio jeweils statistisch signifikant und beschreibt einen dramatischen Effekt zugunsten der Therapie mit Axi-Cel (Odds Ratio [95%-KI]: 5,39 [3,00; 9,77] bzw. 7,16 [3,85; 13,42], jeweils mit einem p-Wert<0,0001). Die Chance für ein Ansprechen bzw. ein CR unter der Behandlung mit Axi-Cel ist somit um das 5,39- bzw. 7,16-fache erhöht im Vergleich zur den Ergebnissen der Studie SCHOLAR-1.

Tabelle 1-8: Ergebnisse des historischen Vergleichs der Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Parameter	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Überlebensstatus (N=161)	Hazard Ratio [95%-KI]
Medianes OS, Monate	23,5 [11,5; NE]	4,3 [4,0; 5,5]	
24-Monats-Überlebensrate	0,50 [0,40; 0,59]	0,12 [0,07; 0,17]	0,31 [0,21; 0,44]
60-Monats-Überlebensrate	0,43 [0,33; 0,52]	0,12 [0,07; 0,17] <sup>a</sup>	0,35 [0,24; 0,50] <sup>a</sup>
	ZUMA-1 mITT (N=98)	SCHOLAR-1 Patienten mit Ansprechen (N=165)	Odds Ratio [95%-KI]
Objektive Ansprechrte, % 24-Monats-Daten	83,2	33,9	5,39 [3,00; 9,77]
Vollständiges Ansprechen, % 24-Monats-Daten	58,4	15,2	7,16 [3,85; 13,42]
a: Der Vergleich zwischen ZUMA-1 mit dem Datenschnitt zum 11. August 2021 und der SCHOLAR-1 ist hochverzerrt, da in der Studie SCHOLAR-1 nach dem 24. Monat nur noch eine eingeschränkte Datenerhebung stattfand. KI: Konfidenzintervall; mITT: Modified Intention to Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)			

Zu den charakteristischen Nebenwirkungen gehören insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) sowie neurologische Ereignisse. Bei 10,9% der Patienten (11 Patienten) trat ein CRS-Ereignis mit einem Schweregrad von CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf. Alle Ereignisse traten innerhalb von zwei Wochen nach der Infusion von Axi-Cel auf. Mit Ausnahme von zwei unerwünschten Ereignissen von CTCAE-Grad 5, waren die unerwünschten Ereignisse reversibel. Bei 30,7% der Patienten (31 Patienten) trat ein neurologisches Ereignis von CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf. Alle neurologischen Ereignisse waren reversibel, mit Ausnahme einer anhaltenden Gedächtnisstörung von CTCAE-Grad 1. Durch die Anforderungen der qualitätsgesicherten Anwendung kann gewährleistet werden, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Monitoring und Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind. Die beobachteten Nebenwirkungen sollten dabei

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

immer im Kontext des Therapieeffekts, der eine potenzielle Heilung der Patienten umfasst, betrachtet werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

Vor der Einführung von CAR-T standen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien nur unzureichend wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung. Die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten in den späteren Therapielinien spiegeln sich in einer schlechten Prognose wider. Vor diesem Hintergrund sind bei der Ableitung des Zusatznutzens im Fall von Axi-Cel zwei wesentliche Aspekte zu berücksichtigen:

- 1) Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit über die vorliegende einarmige Zulassungsstudie ZUMA-1 und den historischen Vergleich anhand der Ergebnisse der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 2) Die Besonderheit des hier vorliegenden Therapieansatzes, der sowohl die einmalige Anwendung des Arzneimittels, als auch eine mögliche Heilung der Patienten in einer ansonsten in der Regel nicht mehr kurativen Therapiesituation umfasst.

Bezüglich der Wirksamkeit bestätigen die mit der Wiedereinreichung des Dossiers vorgelegten Daten zum 60-Monate-Follow-up (Datenschnitt vom 11. August 2021) die bereits bei der Ersteinreichung überzeugenden Ergebnisse für die Therapie mit Axi-Cel und ermöglichen eine Beurteilung hinsichtlich der langfristigen Effekte. Bei einem großen Teil der mit Axi-Cel behandelten Patienten liegen auch fünf Jahre nach der Behandlung keine Hinweise dafür vor, dass die Erkrankung nach einer gewissen Zeit rezidiert, somit kann von einer Heilung der Patienten ausgegangen werden. Darüber hinaus zeigt sich, dass die Anwendung von Axi-Cel langfristig sicher ist und potenzielle Nebenwirkungen in den ersten Wochen nach der Infusion auftreten.

Bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils ist zu berücksichtigen, dass seit Beginn der Zulassungsstudie ZUMA-1 und den dargestellten Ergebnissen der Kohorte 1 und 2 wesentliche Fortschritte beim Management der unerwünschten Ereignisse erzielt wurden. Zudem wurden umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung etabliert und zunehmend Erfahrung in den behandelnden Kliniken mit der Therapie mit Axi-Cel gesammelt. Daten aus der Versorgungspraxis bestätigen die Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel. Die dargestellte Meta-Analyse auf Basis eines SLR mit Daten für über 1.700 Patienten sowie der aktuelle Statusbericht zum EBMT-Register mit 341 Patienten deuten zudem auf ein verbessertes Management der unerwünschten Ereignisse hin. Demnach stellen CRS und neurologische Ereignisse in der Versorgungspraxis ebenfalls potenzielle Risiken in der Anwendung von Axi-Cel dar, insbesondere das Auftreten dieser Ereignisse in schwereren Graden (Grad 3 oder höher) wird jedoch seltener beobachtet.

Enthalten in der Meta-Analyse auf Basis des SLR ist auch eine Studie des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) und der German Lymphoma Alliance (GLA), die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von CAR-T-Zellen explizit für den deutschen Versorgungskontext beinhaltet. Die Publikation zur Studie von Bethge et al. (2022) berichtet die Ergebnisse für insgesamt 356 Patienten, die mit Axi-Cel (173 Patienten) oder Tisagenlecleucel (183 Patienten) an 21 deutschen Zentren zwischen November 2018 und April 2021 behandelt wurden. Für Axi-Cel bestätigte sich dabei das in ZUMA-1 beobachtete Sicherheitsprofil. Bei 81% der Patienten trat ein CRS auf. Ein CRS Grad  $\geq 3$  wurde bei 10% der Patienten beobachtet. Neurologische Ereignisse (ICANS) wurden für 44% der Patienten berichtet. ICANS vom Grad  $\geq 3$  traten bei 16% der Patienten auf.

Die Daten aus der Versorgungspraxis bestätigen auch die Wirksamkeit von Axi-Cel. Zwar stellen die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 mit einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren die aussagekräftigsten Daten für ein langfristiges Überleben der Patienten dar, die Ergebnisse für das mediane OS und der Anteil der Patienten mit einem vollständigen Ansprechen sind mit der Versorgungspraxis allerdings bereits vergleichbar. In der GLA/DRST-Registerstudie hatten 74% der Patienten ein objektives Ansprechen und 42% der Patienten ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung mit Axi-Cel. Axi-Cel ist in der deutschen Therapielandschaft



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

angekommen und der Einsatz von CAR-T-Zellen nach mindestens zwei Vortherapien ist entsprechend der DGHO-Leitlinie in dieser Situation derzeitiger Standard. Mit Axi-Cel ist somit eine effektive und sichere Therapie verfügbar.

Bei den beobachteten deutlichen Effekten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere des Gesamtüberlebens, lässt sich auch auf Basis einarmiger Studien und eines historischen Vergleichs ein Zusatznutzen ableiten. Die im historischen Vergleich beobachteten Effekte hinsichtlich der Mortalität und des Ansprechens sind auf dem Niveau von 1% statistisch signifikant, das Odds Ratio liegt im Bereich von 7 und höher, daher können die beobachteten Ergebnisse als dramatisch angesehen werden. Diese großen Effekte sind nicht mehr allein durch die Einwirkung von möglichen Störgrößen erklärbar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien ableiten.

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

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

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

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

Während Patienten in der Erstlinientherapie abhängig von den vorliegenden Risikofaktoren noch relativ gute Prognosen haben, sind die Behandlungsergebnisse für Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung deutlich schlechter.

Axi-Cel wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

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

Patienten, die für eine Therapie mit Axi-Cel in Frage kommen, haben eine nach zwei oder mehr systemischen Therapien refraktäre oder rezidivierte Erkrankung, ohne dass eine dauerhafte Remission des Lymphoms erzielt werden konnte. Diese Patienten sind physisch und psychisch extrem belastet, da sie oft in sehr kurzer Zeit stark eingreifenden und nebenwirkungsreichen Therapien unterzogen wurden. Die Patienten in dieser Therapielinie wurden häufig mit einem

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

palliativen Therapiekonzept behandelt und weisen aufgrund des Mangels an wirksamen kurativen Behandlungsmöglichkeiten eine schlechte Prognose auf.

Mit Axi-Cel steht seit 2018 eine CAR-T-Immuntherapie zur Verfügung, die im Gegensatz zu zuvor breit eingesetzten Therapien auf die Heilung der Patienten abzielt. Als genmodifizierte zelluläre Behandlung haben die CAR-T-Zellen mittlerweile Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden und Axi-Cel wird erfolgreich zur Behandlung von rezidivierten oder refraktären DLBCL-Patienten in der Drittlinie eingesetzt. Ein Vorteil der Behandlung mit Axi-Cel besteht auch darin, dass es einmalig infundiert wird, während die Gabe von Chemotherapeutika mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden ist. Daraus ergibt sich eine insgesamt größere Gesamtbelastung durch die Behandlung selbst, weil viele Chemotherapeutika eine kumulative Toxizität aufweisen. Auch die Axi-Cel-Behandlung kann mit einer nicht-unerheblichen Belastung der Patienten verbunden sein. Diese ist aber vergleichsweise von kurzer Dauer und kann durch die engmaschige Betreuung der Patienten in spezialisierten Zentren gut kontrolliert werden.

Mit Axi-Cel hat sich für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, bei denen die sonst eingesetzten Chemotherapien in der Regel nur begrenzt wirksam sind, die Prognose dramatisch verbessert. Die 5-Jahres-Daten der Studie ZUMA-1 belegen die Chance auf eine potenzielle **Heilung** der Patienten, bei einem in der Regel tödlichen Krankheitsverlauf.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	614-1.813
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	beträchtlich	614-1.813
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	<u>Arzneimittelkosten</u> 282.000,00 € <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 741,31 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 486,00 €  <u>Gesamtkosten</u> 283.227,31 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurz-bezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell Lymphom

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

### *Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)*

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus intravenös verabreichtem Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> besteht, sollte am 5., 4. und 3. Tag vor Infusion von Yescarta verabreicht werden.

### *Prämedikation*

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

### *Überwachung*

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.

*Vorbereitung von Yescarta*

- Verifizieren Sie, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Yescarta-Kassette übereinstimmt.
- Der Yescarta-Beutel darf nicht aus der Kassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nehmen Sie den Yescarta-Beutel, nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, aus der Kassette.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Kassette mit den Informationen auf dem Etikett des Beutels übereinstimmen.
- Untersuchen Sie den Beutel vor dem Auftauen auf Unversehrtheit. Wenn der Beutel beschädigt ist, halten Sie die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs ein (oder nehmen Sie direkt Kontakt mit Kite auf).
- Verpacken Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten Beutel.
- Tauen Sie Yescarta bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen auf, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie den Beutelinhalt vorsichtig durch, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, mischen Sie den Beutelinhalt weiter vorsichtig durch. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Yescarta darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.
- Nach dem Auftauen ist Yescarta bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) stabil. Die Yescarta-Infusion sollte jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen.

*Verabreichung*

- Nur zur autologen Anwendung.
- 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.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es darf kein leukozytendepletierender Filter verwendet werden.
- Für die Gabe von Yescarta wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- Verifizieren Sie die Patienten-ID erneut, um sie mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Yescarta-Beutel abzugleichen.
- Spülen Sie die Schläuche vor der Infusion mit 0,9% Natriumchloridlösung (0,154 mmol Natrium pro ml).
- Infundieren Sie den gesamten Inhalt des Yescarta-Beutels innerhalb von 30 Minuten, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.
- Schütteln Sie den Beutel sanft während der Yescarta-Infusion, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden.
- Spülen Sie die Schläuche, nachdem der gesamte Inhalt des Beutels infundiert wurde, mit derselben Infusionsrate mit 0,9% Natriumchloridlösung (0,154 mmol Natrium pro ml) durch, um sicherzustellen, dass die gesamte Yescarta-Dosis verabreicht wurde.

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.