

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

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

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

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 3 A**

*Rezidiertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL  
nach zwei oder mehr systemischen Therapien*

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

Stand: 13.05.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<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>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	54
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	55
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	56
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	76
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	92

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann-Arbor .....	15
Tabelle 3-2: Jährliche Inzidenzzahlen für DLBCL und PMBCL .....	24
Tabelle 3-3: Herleitung der jährlichen Inzidenz des DLBCL oder PMBCL bei erwachsenen Patienten .....	25
Tabelle 3-4: Inzidenz des DLBCL+PMBCL in Deutschland 2023 bis 2027.....	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation – Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinien-Therapie.....	33
Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation – Refraktär oder Rezidiv nach Drittlinien-Therapie.....	34
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation – GKV-Versicherte insgesamt .....	35
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	36
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	52
Tabelle 3-16: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphozytendepletion.....	52
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	53
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	54
Tabelle 3-19: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS.....	64
Tabelle 3-20: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen .....	66
Tabelle 3-21: Im Zusammenhang mit Yescarta identifizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	70
Tabelle 3-22: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung .....	78

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axicel in der Zielpopulation.....	79
Tabelle 3-24: Pharmakovigilanzplan .....	79
Tabelle 3-25: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	83
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	91

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Lymphknotenregionen .....	16

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABC	Aktivierter B-Zelle (Activated B-Cell)
aGVHD	Akute Graft-versus-Host-Disease
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSCT/alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ASHAP	Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
BEAM	Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation)
cGVHD	Chronische Graft-versus-Host-Disease
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin <sup>®</sup> ) und Predniso(lo)n
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CT	Computertomografie
CVID	Variables Immundefektsyndrom (Common Variable Immunodeficiency)
DA-EPOCH	Dosisadaptiertes Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, und Prednison
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma)
DMSO	Dimethylsulfoxid
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EC	Europäische Kommission (European Commission)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GCB	Keimzentrums-B-Zelle (Germinal Center B-Cell)
GDP	Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin/Carboplatin
GemOx	Gemcitabin und Oxaliplatin
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GVHD	Graft-versus-Host-Disease
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human-Immundefizienz-Virus
HLH/MAS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Ausgabe
ICE	Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
ID	Identität
IL-6	Interleukin-6
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (International Unit)
KOF	Körperoberfläche

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LDH	Lactatdehydrogenase
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MRT	Magnetresonanztomografie
NCIC-CTG	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NRW	Nordrhein-Westfalen
PASS	Post Authorization Safety Study
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
R	Rituximab
RA	Rheumatoide Arthritis
RCR	Replikations-kompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt (Severe Combined Immunodeficiency)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systematischer Lupus erythematoses
SLR	Systematische Literaturrecherche
SOC	Systemorganklasse
TLS	Tumorlysesyndrom
TNF	Tumornekrosefaktor
TRM	Transplantationsbezogene Mortalität (Transplant-Related Mortality)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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 zugelassene Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) lautet:

„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.“ [1]

Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als „Axi-Cel“) wurde für die Indikationen DLBCL am 16. Dezember 2014 und PMBCL am 09. Oktober 2015 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ausgewiesen [2, 3]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [4].

Der Zusatznutzen von Axi-Cel gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens (unter Angabe der Aussagekraft) ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2) [5]. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt.

Gilead hat am 31. Oktober 2018 gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der VerfO beim G-BA fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Axi-Cel eingereicht. Der Zusatznutzen von Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien wurde durch den G-BA am 02. Mai 2019 bewertet. Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf hat der G-BA auf Basis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt [6].

Der Beschluss des G-BA wurde aus sachlichen Gründen nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V bis zum 15. Mai 2022 befristet.

### **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 30. Oktober 2019 statt (Vorgangsnummer 2019-B-204). Als zVT wurde eine „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der molekularen Eigenschaften des Lymphoms, der Vortherapie, des

Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation“ bestimmt [7]. Da es sich bei Axi-Cel um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand der Zulassungsstudie ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1. Darüber hinaus wird mittels einer systematischen Literaturrecherche (SLR) generierte Evidenz aus der Versorgungsrealität berichtet. Eine Festlegung der zVT wird nicht verlangt.

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

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben im Abschnitt 3.1 beruhen auf öffentlich zugänglichen Quellen (VerfO des G-BA, Fachinformation von Yescarta, Orphan Designations der EMA) sowie der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® 0,4-2 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Januar 2022.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma. 2015. Verfügbar unter:

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1553-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-t-cells-transduced-retroviral-vector/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-treatment-primary-mediastinal-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1553-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-t-cells-transduced-retroviral-vector/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-treatment-primary-mediastinal-1_en.pdf). [Zugriff am: 30.03.2022]
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3 zeta chimeric antigen receptor for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. 2015. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1393-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-autologous-t-cells-transduced-retroviral/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-treatment-diffuse-lar\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1393-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-autologous-t-cells-transduced-retroviral/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-treatment-diffuse-lar_en.pdf). [Zugriff am: 30.03.2022]
  4. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Yescarta (Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor). 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/yescarta-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/yescarta-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf). [Zugriff am: 19.04.2022]
  5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021, in Kraft getreten am 23. März 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO\\_2021-12-16\\_iK-2022-03-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf). [Zugriff am: 30.03.2022]
  6. 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. 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: 11.04.2022]
  7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2019-B-204. 2019.

## 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

Großzellige B-Zell-Lymphome sind neoplastische Erkrankungen lymphatischer B-Zellen. Laut Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) aus dem Jahr 2016 lassen sich die großzelligen B-Zell-Lymphome in vier verschiedene Hauptgruppen und fast 20 Untergruppen unterteilen. Eine korrekte Zuordnung zu einer der verschiedenen Hauptgruppen oder zu einzelnen Entitäten bedarf einer anspruchsvollen morphologischen, immunphänotypischen und molekularen Diagnostik in spezialisierten Zentren.

Das DLBCL ist die am weitesten verbreitete maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Zudem ist es die häufigste Form des B-Zell-Lymphoms (30–40% aller Non-Hodgkin-Lymphome [NHL]) [1]. Das DLBCL tritt überwiegend bei älteren Patienten mit einem Durchschnittsalter jenseits des sechzigsten Lebensjahres auf. Es werden jedoch auch Fälle bei jungen Patienten und Kindern beobachtet. Das männliche Geschlecht ist dabei etwas häufiger betroffen als das weibliche [1].

Beim PMBCL handelt es sich um ein aggressiv verlaufendes B-Zell-Lymphom, das seinen Ursprung in thymischen B-Zellen im Mediastinum hat. Sein klinisches Verhalten wie auch die immunphänotypischen, genetischen und molekulargenetischen Charakteristika unterscheiden sich deutlich von den übrigen aggressiven B-Zell-Lymphomen. Betroffen sind vor allem junge Erwachsene bis 40 Jahre, wobei das PMBCL häufiger bei Frauen auftritt als bei Männern [2].

DLBCL und PMBCL können nicht auf rein histologischer Basis unterschieden werden. Es sind zusätzliche Untersuchungen oder Kenntnisse über die Krankengeschichte notwendig, um zwischen diesen Patientenpopulationen zu differenzieren. Gemäß der deutschen Leitlinie werden DLBCL und PMBCL nach den gleichen Prinzipien diagnostiziert und behandelt [3].

#### 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 UV-Strahlung, Pestizide und Haarfärbemittel [5]. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus sind mit dem Auftreten von DLBCL assoziiert, stellen aber nicht die eigentliche Ursache der Erkrankung dar [4].

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. DLBCL und PMBCL werden durch verschiedene und unterschiedlich häufige genetische Veränderungen charakterisiert [6]. PMBCL weist einige typische histomorphologische Merkmale auf, wie die feinnetzige Sklerosierung des Tumorgewebes sowie eine etwas pleomorphe und hellzelligere Zytologie. Diese Merkmale sind jedoch nicht für PMBCL spezifisch und können auch bei anderen DLBCL-Subtypen beobachtet werden [7, 8]. Während sich Morphologie, Immunhistologie, Genetik, Molekulargenetik und Klinik von DLBCL und PMBCL unterscheiden können, werden beide Entitäten therapeutisch ähnlich behandelt [3].

### **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 [3].

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

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) [9].

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

Bei bis zu 40% der Patienten präsentiert sich die Erkrankung extranodal. Die häufigste extranodale Stelle ist der Gastrointestinaltrakt [1]. Bei PMBCL-Patienten befindet sich das Lymphom normalerweise im Mittelfellraum in der Brusthöhle (Mediastinum); nur ausnahmsweise sind andere Regionen befallen. Typische Symptome sind Atemlosigkeit, Husten und eine venöse Rückflusstauung mit Schwellung von Gesicht und Armen [10].

### 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) [3]. Eine Übersicht über die verschiedenen Lymphknotenregionen ist in Abbildung 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>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes
<b>Stadium II</b>	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
<b>Stadium II<sub>E</sub></b>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
<b>Stadium III</b>	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>Stadium III<sub>E</sub></b>	Vorliegen eines einzigen extralymphatisch lokalisierten Herdes und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
<b>Stadium IV</b>	Diffuser Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe (mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation sowie eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks gelten als diffuser Befall)
<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 Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten
Quelle: [3]	



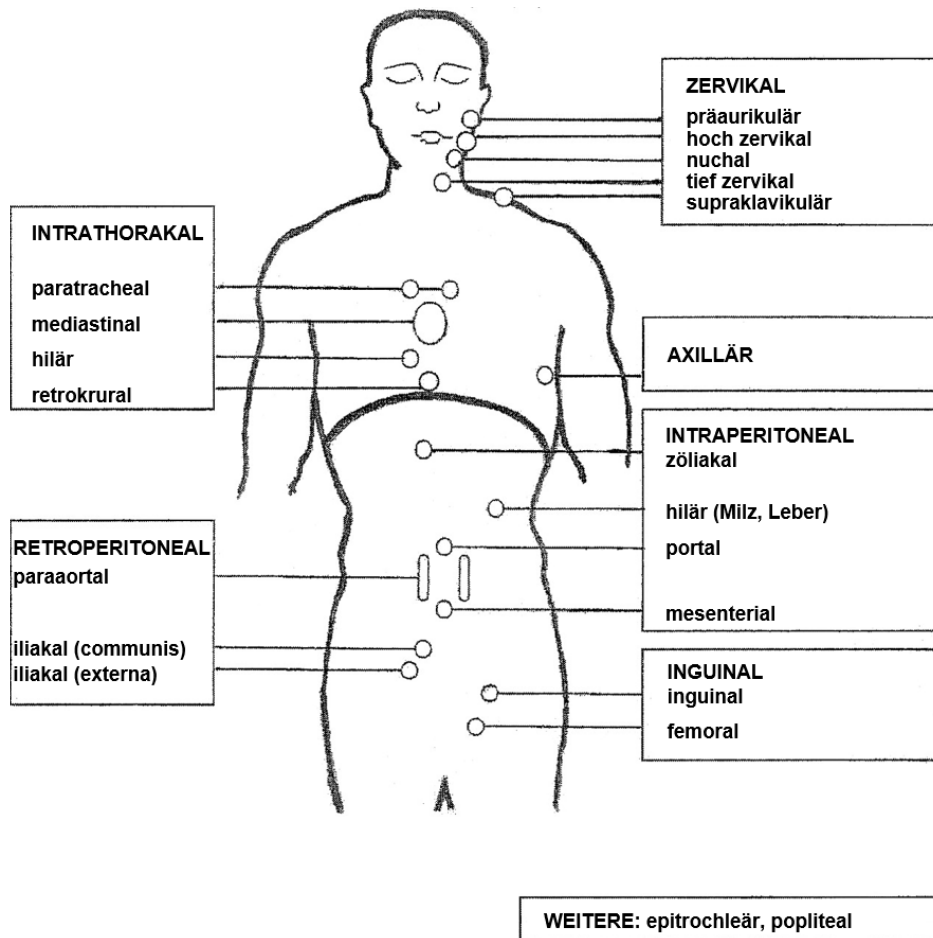


Abbildung 1: Lymphknotenregionen

Quelle: [3]

### 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) [11].

Die deutsche Leitlinie „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ zählt noch 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 High-Grade B-Zell-Lymphom, das eine MYC und BCL2 und/oder BCL6 Translokation aufweist, eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Umlagerungen [3, 12, 13]. Immunhistochemisch definierte Lymphome des GCB (Keimzentrums-B-Zelle [Germinal Center B-Cell])-Subtyps haben eine bessere Prognose im Vergleich zu den Lymphomen des ABC (aktivierte B-Zelle [Activated B-Cell])-Subtyps [13].

Derzeit beträgt das 5-Jahres-Überleben für DLBCL-Patienten nach Erstlinien-Therapie mit Rituximab und Polychemotherapie (R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin<sup>®</sup>] und 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 [14]. Insbesondere für ältere Patienten und junge Hochrisikopatienten bleiben die Ergebnisse im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben ungünstig [15, 16].

Für Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung sind die Behandlungsergebnisse deutlich schlechter. Nach R-CHOP in der Erstlinien-Therapie und Vorliegen eines frühen Rezidivs beträgt das 3-Jahres-Überleben, bezogen auf das ereignisfreie Überleben (Event-Free Survival, EFS), weniger als 30% [17]. Laut einem Bericht von Crump et al. liegt das mediane Gesamtüberleben bei 6,3 Monaten für Patienten mit refraktärer Erkrankung. Nach erfolgter Salvage-Therapie leben nach zwei Jahren noch 20% der Patienten [18].

Patienten mit PMBCL haben nach einer Erstlinien-Therapie mit R-CHOP eine sehr gute Prognose (3-Jahres-EFS 78%, 3-Jahres-Gesamtüberleben 89%) [19]. Die bisher besten Therapieergebnisse wurden mit DA-EPOCH-R (dosisadaptiertes Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab) erzielt (5-Jahres-EFS 93%, 5-Jahres-Gesamtüberleben 97%) [20]. Im Allgemeinen haben Patienten mit niedrigem prognostischem Risiko nach vier Jahren ein günstiges Gesamtüberleben von 97% und ein progressionsfreies Überleben von 89%. Patienten mit zwei negativen Risikofaktoren haben nach vier Jahren ein statistisch schlechteres Gesamtüberleben von 72% und ein progressionsfreies Überleben von 44% [21].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

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

### 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.*

Bei DLBCL und PMBCL handelt es sich um eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für die vom Anwendungsgebiet von Axi-Cel umfassten Patienten, deren Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Therapien rezidiert oder refraktär ist, stehen nur wenige Therapiemöglichkeiten zur Verfügung.

#### **Therapiemöglichkeiten**

Patienten mit DLBCL werden gemäß den deutschen und internationalen Leitlinien in kurativer Intention mit R-CHOP als Erstlinien-Therapie behandelt [3, 13, 22]. Im Rahmen dieser Immunchemotherapie liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben über alle Untergruppen hinweg bei 60-70% [1], wobei eine signifikante Verbesserung der Behandlungsergebnisse auf die Hinzunahme des gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörpers Rituximab zurückzuführen ist [23]. 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 [24, 25]. Bestrahlungen finden in Abhängigkeit der Krankheitsschwere nach individueller Risikoabwägung meist nur noch in Form einer „Involved Site“ Bestrahlung der anatomischen Region des Initialbefalls statt [3].

Nach Versagen der Erstlinien-Therapie steht für Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten, die mit Salvage-Chemotherapie eine komplette oder partielle Remission erreichen, die kurative Therapieoption einer konsolidierender Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) zur Verfügung [3]. Empfohlen wird diese Therapie in der Regel jungen Patienten (<60 Jahre), wenn das Rezidiv auf die Induktionstherapie (Salvage-Chemotherapie) anspricht und das zeitliche Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv mehr als 12 Monate beträgt [3]. Die empfohlene Induktionstherapie der deutschen Leitlinie umfasst drei Zyklen des R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin)- bzw. R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid)-Protokolls. Für die konsolidierende Hochdosistherapie wird meist das BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan)-Protokoll verwendet [3, 26].

Für Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie sind die Aussichten auf einen Behandlungserfolg durch eine ASCT schlecht. Ihnen wird sowohl in der europäischen Leitlinie als auch der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen

Onkologie (DGHO) eine allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) empfohlen [3, 13]. Bei Kontraindikation gegen eine alloSCT verbleiben diesen Patienten nur experimentelle Therapieansätze bzw. ein Wechsel von einem kurativen zu einem palliativen Therapiekonzept [3].

Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität(en) für eine ASCT oder alloSCT nicht in Frage kommen, werden neben den bereits erwähnten Regimen R-DHAP und R-ICE auch folgende Regime eingesetzt, ohne dass ein eindeutiger Vorteil für eines der genannten Regime nachgewiesen ist [3, 27, 28]:

- R-ESHAP (Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin)
- R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin)
- R-ASHAP (Rituximab, Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin)

Die Verfolgung eines kurativen Therapiekonzepts bei diesen Patienten erscheint insbesondere dann erfolgversprechend, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht [3]. Alternativ kann für die Patienten auch ein Einschluss in eine klinische Studie erwogen werden [13].

Für Patienten mit mehrfach rezidierten aggressiven B-Zell-Lymphomen steht seit 2012 Substanz Pixantron zur Verfügung. Der Nutzen einer Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen [29]. Für die Therapie mit Pixantron liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt keine ausreichende Evidenz vor. Die Studie PIX301, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und vom G-BA bereits bewertet wurde, entspricht aufgrund der verwendeten Monotherapie im Kontrollarm nicht dem Therapie- und Versorgungsstandard in Deutschland [30, 31]. So ist eine abschließende Aussage über die Effizienz der Monotherapie mit Pixantron nicht möglich.

Seit 2018 wird zur Behandlung ab der Drittlinie eine chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell Therapie empfohlen [3]. Neben Axi-Cel besitzt Tisagenlecleucel eine Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [32]. In seiner Neubewertung nach Fristablauf stellte der G-BA für Tisagenlecleucel einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt [33].

Seit Anfang 2020 besteht außerdem eine Zulassung für den Wirkstoff Polatuzumab Vedotin, welcher in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, angewendet wird. Neue Studien zeigen allerdings, dass die Behandlung mit Bendamustin zu einer verringerten Anzahl von CD4+-T-Zellen führen kann [34, 35]. In Anbetracht auf mögliche weiterführende Therapieoptionen, wie z. B. CAR-T-Zell-Therapien, sollte der Einsatz von Bendamustin sorgfältig abgewogen werden, um den Erfolg der Folgetherapien nicht zu gefährden [22]. Der G-BA stellte in der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab einen Anhaltspunkt

für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt [36].

Im August 2021 wurde zudem der humanisierte und Fc-modifizierte Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer Tafasitamab Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine ASZT) nicht infrage kommt, zugelassen. Auch in diesem Nutzenbewertungsverfahren bestätigt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt [37].

### **Limitationen der Therapien**

Viele Wirkstoffe, die in den etablierten systemischen antineoplastischen Therapien des DLBCL zur Anwendung kommen, weisen eine hohe Toxizität auf, sind oftmals nicht für das Anwendungsgebiet zugelassen und besitzen darüber hinaus im Rezidiv keine ausreichende Wirksamkeit. Doxorubicin zeigt, wie andere Anthrazykline auch, kumulative kardiotoxische Effekte, die sowohl akuter als auch chronischer Form sein können [38]. Für Etoposid wird eine kumulative Toxizität in Bezug auf sekundäre Leukämien diskutiert [39]. So stehen die klassischen Chemotherapeutika in der dritten Linie aufgrund dieser kumulativen Toxizität nur noch bedingt zur Verfügung. Zudem können die eingesetzten Chemotherapeutika zu Infertilität führen, sodass die Patienten vor Behandlungsbeginn über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden sollten [3, 13].

Die antineoplastischen Therapien, die bislang für die Behandlung der refraktären oder rezidivierten Patienten angewendet und von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wurden, sind von begrenzter Wirksamkeit und verfügen oftmals nicht über eine Zulassung für das Anwendungsgebiet [3, 13, 22, 40]. Die Wirkstoffe, die im Rahmen der Erstlinien-Therapie angewendet werden und für das aggressive B-Zell-Lymphom zugelassen sind, zeigen im Rezidiv keine ausreichende Wirksamkeit. Es besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem Zulassungsstatus der einzelnen Arzneimittel und den nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen und somit der Behandlungspraxis.

Die alloSCT zählt bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem 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 [41]. Eine schwerwiegende Nebenwirkung der alloSCT ist die Graft-versus-Host-Disease (GVHD), welche die häufigste Ursache der behandlungsbedingten Mortalität (Treatment-Related Mortality, TRM) darstellt [42]. Die akute GVHD (aGVHD) ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die bei 30–60% der Patienten auftritt und ursächlich für 15–30% der Todesfälle bei alloSCT ist [43]. Die chronische GVHD (cGVHD) ist eine protrahiert einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers. Sie tritt bei ca. 50% der Patienten und in der Regel erstmalig nach 2-18 Monaten auf. Die cGVHD ist für ca. 25% der Todesfälle nach einer alloSCT verantwortlich [44].

Für Patienten, für die eine alloSCT nicht in Frage kommt, oder für ältere Patienten stand ab der dritten Therapielinie lange Zeit keine kurative Therapie zur Verfügung, sondern es wurden nur palliative Therapieansätze verfolgt.

### **Therapeutischer Bedarf**

Patienten, die für eine Therapie mit Axi-Cel in Frage kommen, haben eine nach zwei oder mehr systemischen Therapien refraktäre oder rezidierte 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.

Zwar hat sich seit der Zulassung von Rituximab die Prognose für die Patienten in der ersten Therapielinie verbessert, sodass insgesamt mehr Patienten eine komplette Remission erreichen und verbesserte Überlebenschancen haben, refraktäre sowie rezidierte aggressive B-Zell-Lymphome stellen jedoch weiterhin eine große Herausforderung dar. Trotz Behandlung mit Rituximab und Salvage-Chemotherapie bleibt die Prognose dieser Patienten schlecht. Etwa 30,0-45,0% aller Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen bleibt therapierefraktär oder erleidet nach Erreichen einer Remission ein Rezidiv [1, 45, 46]. Die alloSCT bleibt wegen ihrer unverändert hohen Morbidität und Mortalität jüngerer, ansonsten körperlich fitten Patienten vorbehalten.

Ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen besteht damit für Patienten mit einer Chemotherapie-refraktären Erkrankung, Patienten mit einem erneuten Rezidiv nach einer ASCT sowie für Patienten, die für eine ASCT oder alloSCT ungeeignet sind oder diese aufgrund der möglichen therapiebedingten Nebenwirkungen ablehnen. Die Patienten in dieser Therapielinie wurden häufig mit einem palliativen Therapiekonzept behandelt und weisen aufgrund des Mangels an wirksamen kurativen Behandlungsmöglichkeiten eine schlechte Prognose auf [47].

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

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

Mit Axi-Cel steht seit 2018 eine CAR-T-Immuntherapie zur Verfügung, die im Gegensatz zu zuvor breit eingesetzten Therapien auf die Heilung der Patienten abzielt. Der G-BA hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Axi-Cel vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf auf Basis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-1 einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt [48]. Dieser Beschluss wurde vom G-BA befristet, da zum damaligen Zeitpunkt die Behandlung mit Axi-Cel einen neuartigen Therapieansatz darstellte, „dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patienten, [...] nicht vollumfänglich beurteilt werden können“ [48].

Nun liegen die 5-Jahres-Daten der Studie ZUMA-1 vor, sowie eine breite Evidenz aus der Anwendung in der Versorgungspraxis. 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, was eine bisher nie dagewesene Verbesserung der Prognose für diese Patienten darstellt. In der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-1 zeigt sich ein stabiles Plateau, 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. Darüber hinaus bestätigen nach der Zulassung erhobene Daten aus der Versorgungspraxis die Ergebnisse der klinischen Studie (siehe auch Modul 4A) [49-51]. 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 [3].

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 hohe Toxizität aufweisen. Auch die Axi-Cel-Behandlung kann mit einer nicht-unerheblichen Belastung der Patienten verbunden sein. Diese ist aber vergleichsweise von kurzer Dauer und kann durch die engmaschige Betreuung der Patienten in spezialisierten Zentren gut kontrolliert werden [41, 52].

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass sich mit Axi-Cel für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand und bei denen die sonst eingesetzten Chemotherapien in der Regel nur begrenzt wirksam sind, die Prognose dramatisch verbessert hat. Die 5-Jahres-Daten der Studie ZUMA-1 belegen die Chance auf eine potenzielle Heilung der Patienten, bei einem in der Regel tödlichen Krankheitsverlauf. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel aus der Studie ZUMA-1 werden auch von einer breiten Evidenz aus der Versorgungsrealität bestätigt.

### **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.*

Bei rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL handelt es sich um aggressive onkologische Erkrankungen, bei denen das mediane Überleben weniger als ein Jahr beträgt [18, 53]. Orphanet gibt auf Basis der Mittelwerte europäischer Daten für das DLBCL eine geschätzte Prävalenz von 43 pro 100.000 Personen und für das PMBCL eine geschätzte Prävalenz von 5 pro 100.000 Personen an [54]. Aufgrund der kurzen Überlebenszeit wird im Folgenden nur auf die Inzidenz eingegangen und diese auch für die nachfolgende Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) unter Abschnitt 3.2.4 verwendet.

Für die Herleitung der Gesamtinzidenz werden die Neuerkrankungsraten von Patienten mit DLBCL und PMBCL zugrunde gelegt, welche mittels einer Handsuche identifiziert wurden. In den herangezogenen Quellen ist das PMBCL teilweise als Subtyp des DLBCL mit in den Patientenzahlen zum DLBCL berücksichtigt. Da kaum epidemiologische Daten für das PMBCL alleine vorliegen, wird im Folgenden die Gesamtinzidenz der Patienten mit DLBCL und PMBCL ermittelt.

### **Herleitung der Gesamtinzidenz des DLBCL und des PMBCL**

Die Autoren Sant et al. berichteten 2010 Inzidenzraten aus dem HAEMACARE-Projekt auf Basis registrierter Neuerkrankungen in 44 europäischen Krebsregistern in den Jahren 2000-2002 (aus Deutschland war hierbei nur das Krebsregister Saarland vertreten) [55]. Auch in diesem Bericht wurden Zahlen zu „diffusen B-Zell-Lymphomen“ angegeben, die innerhalb dieser Gruppe herangezogenen ICD-O-3-Codes können jedoch alle dem DLBCL bzw. zugehörigen Subtypen zugeordnet werden, darunter auch das PMBCL [46]. Während die angegebene rohe Inzidenzrate 3,81 pro 100.000 beträgt, wurde für Zentraleuropa eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 4,68 pro 100.000 berichtet. Unter Anwendung der altersstandardisierten Rate auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.155.031 (Stand: 31. Dezember 2020) lässt sich eine jährliche Inzidenz für das DLBCL und das PMBCL in Deutschland von 3.892 berechnen [46, 56].

Vergleichsweise höhere Inzidenzraten wurden von Smith et al. 2015 aus dem Haematological Malignancy Research Network (HMRN) in Großbritannien veröffentlicht [57]. Die für Europa altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate für das DLBCL auf Basis der Jahre 2004-2012 beträgt hier 6,60 pro 100.000 Personen (bei einer rohen Inzidenzrate von 8,31 pro 100.000 Personen). Laut eines vorangegangenen Berichts von 2011 aus dem HMRN, in dem auf Basis der Jahre 2004-2009 die alterstandardisierte Inzidenzrate für DLBCL noch 6,30 pro 100.000 Personen betrug, umfassten die für die Erfassung des DLBCL eingeschlossenen ICD-O-3-Codes auch das PMBCL (Supporting Information [58]). Unter Anwendung der Inzidenzrate von 6,60 pro 100.000 auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.155.031 lässt sich eine Inzidenz für das DLBCL und das PMBCL in Deutschland von 5.488 berechnen [46, 56]. Die höheren Inzidenzraten aus dem HMRN im Vergleich zum HAEMACARE-Projekt sind gemäß den Autoren möglicherweise durch die relativ hohe Rate an unbekanntem lymphatischen Neoplasien in der HAEMACARE-Erhebung zu erklären, was die Problematik der retrospektiven Anwendung aktueller WHO-Klassifikationen aufzeige [58].



Die Krebsregister von Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen und Hamburg erlauben eine Datenbankabfrage nach altersstandardisierten Inzidenzraten für Frauen und Männer spezifisch nach der DLBCL-Entität (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]-Code C83.3) und PMBCL-Entität (ICD-10-Code C85.2) [59-62]. Auf Basis dieser Register lassen sich unter der Verwendung der aktuellsten verfügbaren Berichtsjahre sowie unter Einbezug der deutschen Gesamtbevölkerung von 83.155.031 (Stand 31. Dezember 2020) für DLBCL 3.617-5.447 und respektive für PMBCL 42–208 Neuerkrankungen jährlich berechnen. Insgesamt beläuft sich somit die Gesamtinzidenz für das DLBCL und das PMBCL auf 3.700-5.655 Fälle. Für die Herleitung der Inzidenz des DLBCL in Deutschland werden im Folgenden nur die Daten der deutschen Krebsregister herangezogen, die sich in das europäische Gesamtbild des HAEMACARE-Projekts und des HMRN einfügen und spezifischer das DLBCL abbilden (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Jährliche Inzidenzzahlen für DLBCL und PMBCL

Quelle	Zeitraum	Entität	Inzidenz	
			pro 100.000 <sup>a</sup>	Anzahl
Landeskrebsregister NRW [61]	2018	DLBCL	6,55	5.447 <sup>b</sup>
		PMBCL	0,15	125 <sup>b</sup>
		DLBCL+PMBCL		5.571
Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen [62]	2019	DLBCL	4,35	3.617 <sup>b</sup>
		PMBCL	0,1	83 <sup>b</sup>
		DLBCL+PMBCL		3.700
Bremer Krebsregister [59]	2019	DLBCL	6,55	5.447 <sup>b</sup>
		PMBCL	0,25	208 <sup>b</sup>
		DLBCL+PMBCL		5.655
Hamburgisches Krebsregister [60]	2019	DLBCL	6,55	5.447 <sup>b</sup>
		PMBCL	0,05	42 <sup>b</sup>
		DLBCL+PMBCL	-	5.488

a: Altersstandardisiert für BRD 1987  
b: Unter Anwendung der Inzidenzrate auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.155.031 (Stand: 31.12.2020) [56]  
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); NRW: Nordrhein-Westfalen;  
PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)

### Erwachsene Patienten mit DLBCL und PMBCL

Aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2020 geht hervor, dass 31.600 von 31.773 Krankenhauspatienten mit einer Diagnose nach ICD-10-Code C83.3 18 Jahre oder älter waren [63]. Demnach wird angenommen, dass 99,5% der Patienten mit DLBCL erwachsen sind. Derselben Quelle ist zu entnehmen, dass der Anteil an Erwachsenen bei Patienten mit PMBCL

(ICD-10-Code C85.2) mit 98,0% im Vergleich etwas geringer ist. Da jedoch die Inzidenz für das PMBCL nicht separat hergeleitet wird und ihr Anteil an der Gesamtinzidenz aus DLBCL und PMBCL sehr gering ist, wird die unterschiedliche Altersverteilung vernachlässigt und der Anteil von 99,5% für das DLBCL auf die Gesamtinzidenz angewandt. Dabei ergibt sich eine Anzahl von jährlich 3.680-5.624 erwachsenen Patienten, die an einem DLBCL oder PMBCL erkranken. Tabelle 3-3 fasst die Herleitung der Inzidenz zusammen.

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

Parameter	Wert		Quelle
Deutsche Gesamtbevölkerung <sup>a</sup>	83.155.031		[56]
Inzidenz	Min	Max	
DLBCL	4,35 pro 100.000	6,55 pro 100.000	[59-62]
PMBCL	0,05 pro 100.000	0,25 pro 100.000	
Anzahl Neuerkrankungen insgesamt	3.700-5.655		[46]
Anteil erwachsene Patienten	99,5%		[63]
<b>Erwachsene Patienten mit DLBCL oder PMBCL</b>	<b>3.680-5.624</b>		[46]
a: Stand 31.12.2020 DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); Max: Maximum; Min: Minimum; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)			

*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 [64]. Daher liegen keine Daten hinsichtlich der Veränderung der Prävalenz des aggressiven NHL-Subtyps DLBCL in Deutschland vor. Weitere publizierte Angaben zur Entwicklung der Patientenzahlen für NHL lassen sich aufgrund der zum Teil vorhandenen Heterogenität nicht auf alle Subtypen gleichermaßen anwenden. Insgesamt kann jedoch von einer Zunahme der Inzidenz ausgegangen werden.

Anhand der Daten zur Inzidenz der letzten Jahre aus den Krebsregistern Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen und Hamburg lässt sich durch lineare Extrapolation die Inzidenzrate für die nächsten fünf Jahre schätzen. Als Basis werden hierfür die in den Registern angegebenen Werte für ICD-10-Code C83.3 verwendet, da die Angaben für PMBCL (ICD-10-Code C85.2) über den gesamten betrachteten Zeitraum mit Unsicherheiten behaftet sind. Anhand der Angaben aus den Jahren 2018 und 2019 (siehe Tabelle 3-2) ist ersichtlich, dass in der

Zielpopulation (DLBCL+PMBCL) bei durchschnittlich 2,24% der Patienten PMBCL diagnostiziert wird. Unter dieser Annahme und mittels der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl (Variante G2-L2-W2) werden folgende Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2023-2027 für die Gesamtpopulation der Patienten (DLBCL+PMBCL) berechnet (siehe Tabelle 3-4):

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

Jahr	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 <sup>a</sup>	Altersstandardisierte Inzidenzrate DLBCL je 100.000 Personen <sup>b</sup>	Inzidenz DLBCL (Fallzahl) <sup>b</sup>	Inzidenz DLBCL+PMBCL (Fallzahl) <sup>b, c</sup>
2023	83.654	6,7	5.605	5.733
2024	83.682	6,8	5.690	5.820
2025	83.674	6,8	5.690	5.820
2026	83.631	6,9	5.771	5.903
2027	83.575	7,0	5.850	5.984

a: 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G2-L2-W2 [65]  
b: Eigene Berechnung unter Annahme einer steigenden Inzidenz  
c: Annahme, dass bei 2,24% der Patienten in der Population PMBCL diagnostiziert wird.  
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal 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 [18]. 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 Erstlinien-Therapie 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	697-2.057	614-1.813
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*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 rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien [66]. Gemäß der deutschen Leitlinie für das DLBCL gehört das PMBCL zur gleichen Gruppe großzelliger B-Zell-Lymphome wie das DLBCL und wird dementsprechend nach den gleichen Prinzipien diagnostiziert und behandelt [3]. Da keine verlässlichen Daten über den Verlauf des PMBCL vorliegen und die Patientenzahlen im Vergleich zum DLBCL deutlich geringer sind, wird für die hier vorliegenden Berechnungen von einem ähnlichen Verlauf wie beim DLBCL ausgegangen und die für das DLBCL identifizierten Daten auf die Gesamtpopulation aus DLBCL und PMBCL angewandt.

Darüber hinaus wird die Zielpopulation von Axi-Cel 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 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 [3, 66]. 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 eine zu intensive Therapie hinweist [25, 67, 68]. Die Annahme, dass eine solche Einschränkung nach Alter in der klinischen Praxis umgesetzt wird, kann somit nicht getroffen werden.

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgt, basierend auf der unter Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Anzahl von 3.680–5.624 neuerkrankten erwachsenen Patienten mit DLBCL oder PMBCL, in mehreren Schritten, welche im Folgenden dargestellt werden.

### **Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Erstlinien-Therapie**

Gemäß internationalen Leitlinien zur Behandlung des DLBCL ist eine Behandlung mit R-CHOP Standardtherapie in der Erstlinie [3, 13, 45]. Derzeit werden somit zwischen 55% und 70% der DLBCL-Patienten im Zuge ihrer Erstlinien-Therapie geheilt [1, 45]. Bei 30-45% der Patienten kommt es jedoch zu einem Rezidiv oder Refraktärität. Angewandt auf eine Inzidenz von 3.680–5.624 ergeben sich daraus 1.104-2.531 erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach Erstlinien-Therapie.

Für sehr alte Patienten in einem Alter von >80 Jahren werden in der deutschen Leitlinie alternative, im Vergleich zu R-CHOP weniger intensive Behandlungsprotokolle empfohlen, um das erhöhte Risiko einer R-CHOP-Therapie aufgrund vermehrt auftretender Komorbiditäten der Patienten zu berücksichtigen [3]. 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 [68-71]. 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 klinische Studien eingeschlossen werden [72]. 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 [67, 68, 73-76].

In der deutschen Leitlinie wird für sehr alte Patienten >80 Jahre das R-miniCHOP-Protokoll (das eine reduzierte CHOP-Dosierung bei konventioneller Rituximab-Dosis vorsieht) sowie eine Kombination aus Rituximab und Bendamustin (R-Bendamustin) empfohlen [3]. Evidenz zur Wirksamkeit dieser alternativen Therapien in dieser Patientenpopulation ist jedoch nur begrenzt verfügbar [71]. 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 [77]. 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 [78]. 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 Erstlinien-Therapie 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 starben [25].

Weiterhin geht aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2020 hervor, dass der Anteil der erwachsenen Patienten mit DLBCL, die  $\geq 80$  Jahre alt sind, 23,4% (und 14,0% für PMBCL) beträgt [46, 63]. Insbesondere aufgrund der begrenzten Datenlage für diese Patientengruppe, auf deren Basis keine belastbaren Annahmen zur Wirksamkeit einer Erstlinientherapie getroffen werden können, und ihrem geringen Anteil an der Zielpopulation wird darauf verzichtet, diese Patientengruppe gesondert zu betrachten.

Um die Sterblichkeit der Patienten während bzw. nach der Erstlinien-Therapie und vor Beginn einer Zweitlinien-Therapie zu berücksichtigen, wird hierzu in einer Näherung das Gesamtüberleben einer Studie zur Dosisintensivierung von R-CHOP mit insgesamt 1.080 zuvor unbehandelten Patienten mit DLBCL im Alter von 19-88 Jahren herangezogen [79]. Über beide Studienarme hinweg betrug das Gesamtüberleben nach zwei Jahren 80,8-82,7%. Überträgt man diese Überlebensrate auf 1.104-2.531 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach Erstlinien-Therapie, ergeben sich noch 892-2.093 Patienten.

### **Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Zweitlinien-Therapie**

#### ***Patienten, die für eine ASCT in Frage kommen***

Laut der deutschen DGHO-Leitlinie für das DLBCL gilt für Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres, aber auch bei älteren Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten, eine Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit ASCT als Standardtherapie [3]. 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 daher nicht als Standardtherapie. Für Patienten, die noch keine ASCT erhalten haben, wird die ASCT aufgrund niedrigerer Toxizität und guter Behandlungsergebnisse empfohlen [80]. In den folgenden Berechnungen wird die alloSCT daher nicht berücksichtigt. Die Zahl der Patienten, die für eine SCT geeignet sind, ist somit etwas unterschätzt, die Zahl der Patienten, die nicht für eine SCT in Frage kommen etwas überschätzt, da hier potenzielle Kandidaten für eine alloSCT enthalten sein können. Die Entscheidung, ob eine ASCT durchgeführt werden kann, ist neben dem biologischen Alter und vorhandenen Komorbiditäten abhängig von der generellen Fitness und dem physiologischen Alter des Patienten und daher vom behandelnden Arzt individuell zu treffen. Folglich lassen sich kaum belastbare Daten hierzu finden. Laut Schätzungen sind nur etwa 50% der Patienten für eine ASCT als Zweitlinien-Therapie geeignet [81, 82]. Angewendet auf eine Zahl von 892-2.093 Patienten, die für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommen, ergibt sich somit eine Spanne von 446-1.046 Patienten, die allerdings mit Unsicherheit behaftet ist. Eine in diesem Zusammenhang häufig herangezogene Publikation von Gisselbrecht et al. kommt zwar auch zu dem Schluss, dass etwa 50% der Patienten eine ASCT erhalten können, diese Aussage beruht allerdings auf einer Studie, die Patienten einschloss, die grundsätzlich schon für eine ASCT geeignet waren. Etwa 50% dieser Patienten erhielten nach Salvage-Therapie eine ASCT [83].

Eine Aussage darüber, wie viele Patienten grundsätzlich für eine ASCT in Frage kommen, lässt diese Publikation nicht zu.

#### *Patienten mit Rezidiv nach erhaltener ASCT*

In der randomisierten, multizentrischen Phase III-Studie CORAL wurde die Wirksamkeit einer Induktionstherapie mit R-DHAP oder R-ICE, jeweils gefolgt von Hochdosistherapie und ASCT, bei Patienten mit DLBCL im Alter von 18-65 Jahren verglichen [47]. Von den eingeschlossenen Patienten mit begonnener Induktionstherapie erhielten über beide Arme letztendlich nur 53,5% eine ASCT. Für den größten Teil der Patienten, die keine ASCT erhielten, war dies auf ein Versagen der Induktionstherapie zurückzuführen (83,7%), für einen weiteren Teil auf eine Toxizität der Behandlung (9,4%). Diese Raten zu einer erfolgreich durchgeführten ASCT decken sich weitestgehend mit Zahlen aus der National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) LY.12-Studie, in der die Wirksamkeit des R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin/Carboplatin)- und des R-DHAP-Protokolls zur Induktion vor einer ASCT bei Patienten mit aggressiven Lymphomen im Alter von 19-74 Jahren verglichen wurde [84]. Von diesen Patienten waren 71% am DLBCL oder PMBCL und weitere 14% an transformierten indolenten Lymphomen erkrankt. Von den eingeschlossenen Patienten mit begonnener Induktionstherapie konnte über beide Arme nur bei 50,7% der Patienten eine ASCT erfolgreich durchgeführt werden. Für den größten Teil der Patienten, die nicht erfolgreich transplantiert wurden, war dies auf eine Progression der Erkrankung bzw. ein unzureichendes Ansprechen auf die Induktionstherapie zurückzuführen (73,5%). Überträgt man eine Spanne von 50,7-53,5% auf 446-1.046 Patienten, die für eine ASCT in Frage kommen, so erhalten davon nur 226-560 Patienten tatsächlich eine ASCT nach Induktionstherapie.

In der CORAL-Studie wurde bei Patienten, die eine ASCT erhielten, die Wirksamkeit einer aktiven Erhaltungstherapie mit Rituximab mit einer nicht-interventionellen Nachbeobachtung verglichen, wobei kein Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt werden konnte [85]. Insgesamt wurde unter dieser Patientenpopulation, die eine ASCT erhielt, eine Progression der Erkrankung bzw. ein Rezidiv in 38,4% der Fälle festgestellt. Eine Studie auf Basis von Daten des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), das sich aus über 450 internationalen Transplantationszentren zusammensetzt, beschrieb die Wirksamkeit einer ASCT bei Patienten mit DLBCL, die in der ersten Linie mit Rituximab-basierten Therapieregimen behandelt wurden [86]. In diesem Rahmen wurde für eine Progression der Erkrankung bzw. ein Rezidiv nach fünf Jahren Raten von 43,0% und 49,0% angegeben (für unterschiedliche Patientenpopulationen nach Zeitpunkt des ersten Rezidivs). Wendet man entsprechend eine Spanne von 38,4-49,0% auf 226-560 Patienten an, die eine ASCT als Zweitlinien-Therapie erhalten, so ergeben sich 87-274 Patienten mit DLBCL oder PMBCL, die nach einer ASCT in der Zweitlinie eine Progression der Erkrankung bzw. ein Rezidiv erlitten.

*Patienten, die für eine ASCT in Frage kommen, die aber unzureichend auf eine Induktionstherapie ansprechen*

Wie oben beschrieben geht aus Ergebnisse der Studien CORAL und NCIC-CTG LY.12 hervor, dass nur 50,7-53,5% der Patienten, für die eine ASCT in Frage kommt und die eine Induktionstherapie erhalten, erfolgreich transplantiert werden [47, 84]. Entsprechend werden 46,5-49,3% dieser Patienten nicht erfolgreich transplantiert, was sich bezogen auf 446-1.046 Patienten, für die eine ASCT in Frage kommt, in eine Patientenzahl von 207-516 umsetzen lässt.

Den Daten dieser Studien lässt sich zudem entnehmen, dass bei 73,5-83,7% der Patienten, die nicht erfolgreich transplantiert wurden, dies auf ein unzureichendes Ansprechen auf die Induktionstherapie bzw. eine Progression der Erkrankung zurückzuführen war (weitere Gründe waren u. a. Toxizität der Behandlung und, im Falle der NCIC-CTG LY.12-Studie, unzureichende Stammzellengewinnung und Tod). Somit wird angenommen, dass von 207-516 Patienten, die nicht erfolgreich transplantiert werden, 152-432 Patienten refraktär auf ihre Zweitlinien-Therapie sind.

*Patienten, die nicht für eine ASCT in Frage kommen, mit Rezidiv oder Refraktärität nach Zweitlinien-Therapie*

Laut der deutschen DGHO-Leitlinie für das DLBCL gilt für Patienten unterhalb des 60. Lebensjahres, aber auch bei älteren Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten, eine Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit ASCT als Standardtherapie [3].

Die Entscheidung, ob eine ASCT durchgeführt werden kann, ist neben dem biologischen Alter und vorhandenen Komorbiditäten abhängig von der generellen Fitness und dem physiologischen Alter des Patienten und daher vom behandelnden Arzt individuell zu treffen. Folglich lassen sich kaum belastbare Daten hierzu finden. Laut Schätzungen sind nur etwa 50% der Patienten für eine ASCT als Zweitlinien-Therapie geeignet [81, 82]. Angewendet auf eine Zahl von 892-2.093 Patienten, die für eine Zweitlinien-Therapie in Frage kommen, ergibt sich somit eine Spanne von 446-1.046 Patienten, die nicht für eine ASCT in Frage kommen. Stattdessen wird für diese Patientengruppe eine weitere Immunchemotherapie mit R-ICE-, R-DHAP-, R-GemOx-, R-ESHAP- oder R-ASHAP-Regimen empfohlen [3].

Evidenz für das Ansprechen auf eine Zweitlinien-Therapie in dieser Altersgruppe ist praktisch nicht verfügbar und kann an dieser Stelle nur näherungsweise mit entsprechend größerer Unsicherheit hergeleitet werden. Ergebnissen der CORAL-Studie kann entnommen werden, dass von Patienten, die für eine ASCT in Frage kommen, in den beiden Studienarmen 58,0% bzw. 54,0% (Summe aus partiellem Ansprechen, stabiler Erkrankung und Progression der Erkrankung) refraktär auf die Induktionstherapie mit R-ICE bzw. R-DHAP waren [26]. Für diese Raten wird die Annahme getroffen, dass sich diese auch auf Patienten übertragen lassen, die nicht für eine ASCT in Frage kommen. Quellen mit verwertbaren Zahlen zu Rezidiven nach diesen Therapieregimen konnten nicht identifiziert werden. Weiterhin geht aus einem Bericht von Martin et al. zu einer retrospektiven Studie mit Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die die Wirksamkeit von R-ESHAP in Abhängigkeit einer Vortherapie mit oder ohne



Rituximab untersuchte, hervor, dass für insgesamt 47,2% der Patienten ein Rezidiv oder eine Progression der Erkrankung zu verzeichnen waren [87]. Unter der untersuchten Patientenpopulation waren auch Patienten, die bereits mehr als einer Therapielinie ausgesetzt waren, 82,8% der Patienten hatten jedoch nur eine Vortherapie. Gnaoui et al. berichteten über die Wirksamkeit von R-GemOx bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom, die für eine Hochdosistherapie mit ASCT nicht in Frage kamen [88]. In der Population mit allen eingeschlossenen histologischen Subtypen (71,7% davon DLBCL) mit nur einer Vorbehandlung war nach Induktion bei 25,0% der Patienten eine Progression der Erkrankung zu beobachten. Von den Patienten mit DLBCL (zu denen jedoch auch Patienten mit mehr als einer Vortherapie zählten) sprachen 81,8% auf die Therapie mit R-GemOx an (vollständiges und partielles Ansprechen), 25,9% der Patienten mit Ansprechen, und somit 21,2% der eingeschlossenen Patienten mit DLBCL, erlitten ein Rezidiv. Näherungsweise sind somit 46,2% der Patienten mit DLBCL refraktär oder rezidiviert nach einer Zweitlinien-Therapie mit R-GemOx.

Bildet man aus den oben genannten Raten eine Spanne von 46,2-58,0%, so lässt sich ausgehend von 446-1.046 Patienten mit DLBCL oder PMBCL, die nicht für eine ASCT in Frage kommen, eine Patientenzahl von 206-607 berechnen, die nach Zweitlinien-Therapie refraktär sind oder ein Rezidiv entwickeln.

Insgesamt ergeben sich somit in der Summe 445-1.313 Patienten mit refraktärer oder rezidivierter DLBCL oder PMBCL nach der zweiten Therapielinie. Die entsprechende Herleitung ist in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation – Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinien-Therapie

#	Parameter	Anteil/ Operation	Anzahl Patienten	Quelle
<b>Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Erstlinien-Therapie</b>				
1	Erwachsene Patienten mit DLBCL oder PMBCL	-	3.680-5.624	Tabelle 3-3
2	Refraktär oder Rezidiv nach Erstlinien-Therapie	30,0-45,0%	1.104-2.531	[1, 45, 46]
3	Berücksichtigung Gesamtüberleben	80,8-82,7%	892-2.093	[46, 79]
<b>Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Zweitlinien-Therapie</b>				
4	Anteil an #3, die für eine ASCT in Frage kommen	50%	446-1.046	[46, 56]
5	Anteil an #4: Transplantiert	50,7-53,5%	226-560	[46, 47, 84]
6	Rezidiv oder Progression der Erkrankung	38,4-49,0%	<b>87-274</b>	[46, 85, 86]
7	Anteil an #4: Nicht transplantiert	46,5-49,3%	207-516	[46, 47, 84]
8	Refraktär nach Induktionstherapie	73,5-83,7%	<b>152-432</b>	[46, 47, 84]
9	Anteil an #3, die nicht für eine ASCT in Frage kommen	50%	446-1.046	[46, 56]
10	Refraktär oder Rezidiv	46,2-58,0%	<b>206-607</b>	[26, 46, 88]
11	<b>Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinien-Therapie</b>	$\Sigma$ #6, 8, 10	<b>445-1.313</b>	[46]
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)				

### Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Drittlinientherapie

Für refraktäres oder rezidiviertes DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr Therapielinien gibt es keine Standardtherapie. Laut der DGHO-Leitlinie zur Behandlung der DLBCL stehen als potenziell kurative Therapieoptionen für diese Patienten eine alloSCT sowie als vielversprechende Alternative eine CAR-T-Zell-Therapie zur Verfügung [3].

Ergebnissen der CORAL-Studie kann entnommen werden, dass von den Patienten mit DLBCL, die in der zweiten Therapielinie nach Induktionstherapie für eine ASCT nicht transplantiert wurden, ein Anteil von 54,7% Refraktärität (Summe aus partiellem Ansprechen, stabiler Erkrankung und Progression der Erkrankung) nach einer Drittlinientherapie zeigten (als Salvage-Regimen fanden unter anderem ICE-, DHAP-, CHOP-artige bzw. Gemcitabin-haltige Protokolle Anwendung) [47]. Umgesetzt auf 152-432 Patienten, die nicht erfolgreich transplantiert werden und refraktär auf die Induktionstherapie sind, sowie auf 206-607 Patienten, die für eine ASCT nicht in Frage kommen und nach Zweitlinien-Therapie refraktär sind oder ein Rezidiv entwickeln, lässt sich eine Anzahl von insgesamt 196-568 Patienten mit DLBCL oder PMBCL berechnen, die nach Versagen auf eine Zweitlinientherapie ohne ASCT auch auf eine Drittlinien-Therapie refraktär sind.

Ebenfalls auf Basis von Daten der CORAL-Studie lässt sich analog eine Rate von 57,3% für Patienten ermitteln, die nach einem Rezidiv nach ASCT in der Zweitlinie auch Refraktärität auf eine Drittlinien-Therapie zeigten [53]. Angewandt auf 87-274 Patienten, die nach einer ASCT in der Zweitlinie eine Progression der Erkrankung bzw. ein Rezidiv erlitten, ergeben sich 50-157 Patienten mit DLBCL oder PMBCL, die nach Versagen auf eine Zweitlinien-Therapie mit ASCT auch auf eine Drittlinien-Therapie refraktär sind.

Wie Van Den Neste et al. aus der CORAL-Studie berichten, wurde nur bei 17,3% der Patienten mit Rezidiv auf eine ASCT eine alloSCT durchgeführt, was in der vorliegenden Herleitung 15-47 Patienten entspricht [53]. Auf Basis von Daten aus dem CIBMTR berichten Fenske et al. zur Wirksamkeit der alloSCT bei Patienten mit DLBCL nach Rezidiv auf ASCT [89]. Aus den Zahlen geht eine Rate von 40,0% für ein Rezidiv bzw. eine Progression der Erkrankung nach fünf Jahren hervor. Bezogen auf die 15-47 Patienten, die nach einer ASCT in der Zweitlinie eine alloSCT erhalten, lassen sich somit 6-19 Patienten mit DLBCL oder PMBCL berechnen, die nach Versagen auf eine Zweitlinien-Therapie mit ASCT auch auf eine alloSCT in der dritten Therapielinie versagen.

Insgesamt ergeben sich somit in der Summe 252-744 Patienten mit refraktärer oder rezidivierter DLBCL oder PMBCL nach der dritten Therapielinie. Die entsprechende Herleitung ist in Tabelle 3-7 zusammengefasst

Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation – Refraktär oder Rezidiv nach Drittlinien-Therapie

#	Parameter	Anteil/ Operation	Anzahl Patienten	Quelle
1	Patienten, die für eine ASCT in Frage kommen	-	446-1.046	Tabelle 3-6
2	Nicht transplantiert	46,5-49,3%	207-516	
3	Refraktär nach Induktionstherapie	73,5-83,7%	152-432	
4	Patienten, die nicht für eine ASCT in Frage kommen	-	446-1.046	
5	Refraktär oder Rezidiv	46,2-58,0%	206-607	
6	Nicht-transplantierte Patienten	∑ #3, 5	358-1.039	[46]
7	Refraktär nach Drittlinien-Therapie	54,7%	<b>196-568</b>	[46, 47]
8	Patienten, die für eine ASCT in Frage kommen	-	446-1.046	Tabelle 3-6
9	Transplantiert	50,7-53,5%	226-560	
10	Rezidiv oder Progression der Erkrankung	38,4-49,0%	87-274	
11	Refraktär nach Drittlinien-Therapie	57,3%	<b>50-157</b>	
12	Anteil an #10 mit alloSCT nach Rezidiv	17,3%	15-47	[46, 53]
13	Rezidiv oder Progression der Erkrankung	40,0%	<b>6-19</b>	[46, 89]
14	<b>Refraktär oder Rezidiv nach Drittlinien-Therapie</b>	∑ #7, 11, 13	<b>252-744</b>	[46]

alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)

Für die Berechnung von Patientenzahlen in weiteren Therapielinien konnten keine verwertbaren Daten identifiziert werden. Da zudem Daten zu Rezidiven nach (Immun)Chemotherapie in der dritten Therapielinie fehlen, sind die hier hergeleiteten Patientenzahlen vermutlich unterschätzt.

### Anzahl der erwachsenen Patienten in der GKV mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der zweiten und dritten Therapielinie

Addiert man die hergeleitete Anzahl der Patienten mit DLBCL und PMBCL mit Versagen auf Zweitlinien- sowie auf Drittlinien-Therapie, so erhält man eine Zielpopulation von schätzungsweise 697-2.057 Patienten. Im Jahr 2020 waren 73.274.000 Personen gesetzlich krankenversichert. Dies entspricht unter Annahme einer Gesamtbevölkerung von 83.155.031 zum Stichtag 31. Dezember 2020 einem Anteil von 88,1% [56, 90]. Wendet man diesen Anteil auf die ermittelte Zielpopulation an, ergibt sich für das Jahr 2022 eine Spanne von 614-1.813 erwachsenen Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen auf zwei bis drei Therapielinien in der GKV. Tabelle 3-8 fasst die Herleitung der Zielpopulation in der GKV zusammen.

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation – GKV-Versicherte insgesamt

#	Parameter	Anteil/ Operation	Anzahl Patienten	Quelle
1	Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinien-Therapie	-	445-1.313	Tabelle 3-6
2	Refraktär oder Rezidiv nach Drittlinien-Therapie	-	252-744	Tabelle 3-7
3	<b>Zielpopulation</b>	$\sum$ #1, 2	<b>697-2.057</b>	[46]
4	<b>Anteil GKV-Versicherte</b>	88,1%	<b>614-1.813</b>	[46, 56, 90]

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Beträchtlich	614-1.813
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien 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, die mittels Handsuche identifiziert wurden. Zudem wurden relevante Leitlinien und Dokumente des pharmazeutischen Unternehmers und der EMA 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. 2017.
2. Macmillan Cancer Support. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. 2019. Verfügbar unter: <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/lymphoma/lymphoma-non-hodgkin/understanding-cancer/types-of-non-hodgkin-lymphoma/mediastinal-large-b-cell-lymphoma.html>. [Zugriff am: 11.04.2022]
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 11.04.2022]
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. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
7. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;113:318-27.
8. Oshlies I, Klapper W. Maligne Lymphome im Kindes- und Jugendalter: Praktisches Wissen für den diagnostischen Alltag. Pathologe. 2014;35(4):383-95.
9. 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. Journal of clinical oncology. 2014;32(27):3059.
10. Sehn LH, Antin JH, Shulman LN, Mauch P, Elias A, Kadin ME, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. Blood. 1998;91(2):717-23.

11. 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.
12. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer.* 2018;124(24):4622-32.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol.* 2011;22(3):664-70.
20. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;368(15):1408-16.
21. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9(3):273-83.
22. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas - Version 2. 2022.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
  27. Aydin S, Dührsen U, Nüchel H. Rituximab plus ASHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a single-centre study of 20 patients. *Annals of hematology.* 2007;86(4):271-6.
  28. Velasquez W, McLaughlin P, Tucker S, Hagemeister F, Swan F, Rodriguez M, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology.* 1994;12(6):1169-76.
  29. Les Laboratoires Servier. Fachinformation Pixuvri® (Pixantron); Stand : Dezember 2019.
  30. 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 - Pixantron. 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2314/2013-05-16\\_AM-RL-XII\\_Pixantron\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2314/2013-05-16_AM-RL-XII_Pixantron_TrG.pdf). [Zugriff am: 19.04.2022]
  31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Pixantron. 2013. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1712/2013-05-16\\_AM-RL-XII\\_Pixantron\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1712/2013-05-16_AM-RL-XII_Pixantron_BAnz.pdf). [Zugriff am: 19.04.2022]
  32. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah®  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel); Stand : Februar 2022.
  33. 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 Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLBCL\\_D-530\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf). [Zugriff am: 11.04.2022]
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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 - Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Polatuzumab\\_Vedotin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Polatuzumab_Vedotin_TrG.pdf). [Zugriff am: 11.04.2022]



- [ba.de/downloads/40-268-6796/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Polatuzumab-Vedotin\\_D-507\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6796/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_TrG.pdf). [Zugriff am: 30.03.2022]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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): Tafasitamab (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Lenalidomid). 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8325/2022-03-03\\_AM-RL-XII\\_Tafasitamab\\_D-732\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8325/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_TrG.pdf). [Zugriff am: 14.04.2022]
  38. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Kardiotoxizität onkologischer Therapien. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(10):161-8.
  39. 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.
  40. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v91-v102.
  41. Hopfinger G, Jager U, Worel N. CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope. Hemasphere. 2019;3(2):e185.
  42. Kuba A, Raida L. Graft versus Host Disease: From Basic Pathogenic Principles to DNA Damage Response and Cellular Senescence. Mediators Inflamm. 2018(Article ID 9451950):13.
  43. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, akut. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 11.04.2022]
  44. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 11.04.2022]
  45. 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.
  46. Gilead Sciences GmbH. Excel Berechnung der Patientenzahlen. 2022.
  47. 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.
  48. 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. 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: 11.04.2022]
  49. 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.

50. 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 (Supplement\_1)(764).
51. Frederick L. Locke, Caron Jacobson, Long Ma, Hua Dong, Zhen-Huan Hu, Tanya Siddiqi, 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; Atlanta2021.
52. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. New England Journal of Medicine. 2017;377(26):2531-44.
53. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2017;52(2):216-21.
54. Orphanet. Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben - Krankheiten sortiert nach absteigender Prävalenz, Inzidenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle. Januar 2022. Nr. 2 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: 11.04.2022]
55. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010;116(19):3724-34.
56. Destatis. Bevölkerungsstand. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 12.04.2022]
57. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2015;112(9):1575-84.
58. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. Br J Cancer. 2011;105(11):1684-92.
59. Bremer Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen im Zeitverlauf. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/timeline>. [Zugriff am: 14.02.2022]
60. Hamburgisches Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg im Zeitverlauf. 2022. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/timeline/>. [Zugriff am: 12.04.2022]
61. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen im Zeitverlauf. 2022. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>. [Zugriff am: 12.04.2022]
62. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen im Zeitverlauf. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>. [Zugriff am: 12.04.2022]

63. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2020. 2022. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301207015.xlsx?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301207015.xlsx?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 12.04.2022]
64. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf;jsessionid=13797B6851C9B139181A308A48C732AE.internet101?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=13797B6851C9B139181A308A48C732AE.internet101?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 20.12.2021]
65. Destatis. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung G2-L2-W2 (Basis 31.12.2018). 2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12421-0002&sachmerkmal=BEVPR1&sachschluessel=BEV-VARIANTE-02#abreadcrumb>. [Zugriff am: 11.04.2022]
66. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® 0,4-2 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Januar 2022.
67. 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. *Ann Oncol.* 2008;19(4):774-9.
68. van der Poel MWM, Mulder WJ, Ossenkuppele GJ, 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.
69. Ong DM, Ashby M, Grigg A, Gard G, Ng ZY, Huang HE, et al. Comprehensive geriatric assessment is useful in an elderly Australian population with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-chemotherapy combinations. *Br J Haematol.* 2019;187(1):73-81.
70. Varga C, Holcroft C, Kezouh A, Bucatel S, Johnson N, Petrogiannis-Halioitis 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. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(3):533-7.
71. 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. *J Geriatr Oncol.* 2020;11(1):41-54.
72. 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.
73. 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.
74. Sarkozy C, Coiffier B. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: a review of potential difficulties. *Clin Cancer Res.* 2013;19(7):1660-9.
75. 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.

76. 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. *Oncologist*. 2012;17(5):663-72.
77. Weidmann E, Neumann A, Fauth F, Atmaca A, Al-Batran SE, 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. *Ann Oncol*. 2011;22(8):1839-44.
78. 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):1345-50.
79. 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. *Lancet*. 2013;381(9880):1817-26.
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Abschlussbericht Beratungsverfahren MB - Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung Allogene Stammzelltransplantation (SZT) bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6290/2020-01-16\\_KHMe-RL\\_SZT-Non-Hodgin\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6290/2020-01-16_KHMe-RL_SZT-Non-Hodgin_ZD.pdf) [Zugriff am: 19.04.2022]
81. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2011;2011(1):498-505.
82. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):842-58.
83. 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.
84. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(31):3490-6.
85. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4462-9.
86. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, Carreras J, Akpek G, Aljurf MD, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1729-36.
87. Martin A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica*. 2008;93(12):1829-36.
88. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1363-8.

89. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol.* 2016;174(2):235-48.
90. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf). [Zugriff am: 12.04.2022]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 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 Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Nicht zutreffend				
<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: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)</p>				

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

Axi-Cel ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien indiziert. Axi-Cel wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht [1].

Axi-Cel ist als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die EMA ausgewiesen [2]. Entsprechend ist keine zVT festgelegt und es erfolgt keine Darstellung weiterer Kosten in Abschnitt 3.3.

*Geben Sie in der nachfolgenden 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Nicht zutreffend			
<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: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	1	Eine patientenindividuelle 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 patientenindividuelle 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
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Nicht zutreffend				
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).*

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 mit maximal  $2 \times 10^8$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Eine Abweichung von der Zieldosis ist produktionsbedingt

in einer Spanne von  $1 \times 10^6$ – $2 \times 10^6$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen pro kg Körpergewicht möglich. Eine Anpassung der Dosierung oder Konzentration durch den verabreichenden Arzt ist nicht vorgesehen [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Axi-Cel	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>		
Nicht zutreffend		
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Axi-Cel ist gemäß Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt [1]. Vorliegend werden daher die Kosten für den stationären

Bereich dargestellt. Krankenhäuser erhalten Axi-Cel im Direktbezug vom pharmazeutischen Unternehmer. Nach Herstellerangaben beträgt der Verkaufspreis 282.000,00 €. Der Verkaufspreis von Axi-Cel beinhaltet den Transport des Zellmaterials, den patientenindividuellen Herstellungsprozess und den Transport des Produktes zum Krankenhaus.

### 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 3-14 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Lymphodepletion		
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	3	3
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	3	3
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Nicht zutreffend				
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 [3, 4].

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].

Tabelle 3-15: 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 Zytostatika (Hilfstaxe)	81,00 €
<i>Lymphodepletion</i>	
Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> KOF	71,47 €
Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> KOF	669,84 €
Stand der Lauer-Taxe: 01.04.2022	
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Gemäß Hilfstaxe kann ein Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung von 81 € pro applikationsfertiger Einheit abgerechnet werden [5].

Vor der Gabe von Axi-Cel ist eine Lymphodepletion im Rahmen einer 3-tägigen Chemotherapie notwendig. Hierzu ist die Verabreichung von Cyclophosphamid bzw. Fludarabin in einer Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) bzw. 30 mg/m<sup>2</sup> KOF vorgesehen. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen KOF von 1,90 m<sup>2</sup> ergeben sich der in Tabelle 3-16 dargestellte Verbrauch und die entsprechenden Kosten [6, 7].

Tabelle 3-16: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphozytendepletion

	Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup>	Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup>
<b>Verbrauch pro Gabe</b>	950 mg	57 mg
<b>Gesamtverbrauch</b>	6 Flaschen à 500 mg	6 Flaschen à 50 mg
<b>Kosten</b>	71,47 €	669,84 €
Quelle: [8]		

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	243,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	243,00 €
		Fludarabin	669,84 €
		Cyclophosphamid	71,47 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Nicht zutreffend			
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	282.000,00 €	741,31 €	486,00 €	283.227,31 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>					
Nicht zutreffend					
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)					

### 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 in Frage, solange keine Kontraindikation vorliegt. Bei der Anwendung von Axi-Cel wird von einem rein stationären Versorgungsbereich ausgegangen, eine ambulante Behandlung ist nicht möglich.

Für die Anwendung von CAR-T-Zellen bei Patienten mit B-Zell-Neoplasien wurden vom G-BA Maßnahmen zur Qualitätssicherung erarbeitet. Diese sollen den Patienten den Zugang zu einer CAR-T-Zell-Therapie bei einem Höchstmaß an Sicherheit garantieren. Es wurden darin Mindestanforderungen festgelegt, die eine klinische Einrichtung erfüllen muss, bevor dort Patienten mit CAR-T-Zellen behandelt werden dürfen. Diese betreffen das ärztliche sowie das nicht-ärztliche Personal, die Erfahrung der Behandlungseinrichtung in der Behandlung der malignen Grunderkrankung und in der Zelltherapie, die Indikationsstellung und Aufklärung, sowie die Infrastruktur und Organisation in der Behandlungseinrichtung [9, 10].

### ***Kontraindikation***

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

### ***Therapieabbrecher***

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

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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



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

Als Quellen für die Informationen im Abschnitt 3.3 dienten die entsprechenden Fachinformationen bzw. Angaben aus Leitlinien und Fachliteratur. Die Kosten der dargestellten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de)) 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® 0,4-2 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Januar 2022.
2. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Yescarta (Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor). 2018. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/yescarta-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/yescarta-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf). [Zugriff am: 19.04.2022]
3. 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. 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: 11.04.2022]
4. 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 – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG.pdf). [Zugriff am: 19.04.2022]
5. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 - Preisbildung für parenterale Lösungen/Änderungsfassung mit Stand 1. Januar 2015. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_Stand\\_01012015.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf). [Zugriff am: 11.04.2022]
6. Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html. [Zugriff am: 11.04.2022]

7. 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.
8. Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2022.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell Neoplasien nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und zur Änderung der Anlage XII zur Arzneimittelrichtlinie (AM-RL). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6893/2020-09-17\\_AM-RL\\_CarT-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6893/2020-09-17_AM-RL_CarT-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen_TrG.pdf). [Zugriff am: 01.04.2022]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und zur Änderung der Anlage XII zur Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7554/2021-05-20\\_AM-RL\\_CAR-T-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen-Aenderungen\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7554/2021-05-20_AM-RL_CAR-T-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen-Aenderungen_TrG.pdf). [Zugriff am: 01.04.2022]

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

#### Dosierung und Art der Anwendung

Yescarta muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Yescarta und dem Management von Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (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.

#### Dosierung

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

Eine Einzeldosis Yescarta enthält  $2 \times 10^6$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (oder maximal  $2 \times 10^8$  CAR-positive, lebensfähige T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber) in ca. 68 ml Dispersion in einem Infusionsbeutel.

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  $500 \text{ mg/m}^2$  und intravenös verabreichtem Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  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.
- 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.

### Besondere Patientengruppen

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

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor.

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Wirksamkeit stimmt mit der in der behandelten Gesamtpatientenpopulation überein.

### Art der Anwendung

Yescarta ist mittels intravenöser Infusion zu verabreichen.

Yescarta darf nicht bestrahlt werden. KEINEN leukozytendepletierenden Filter verwenden.

#### *Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels*

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Medizinisches Fachpersonal, das Yescarta handhabt, muss geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen

(Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

#### *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.

- 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.

Anweisungen zur Handhabung, versehentlichen Exposition und Beseitigung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

### **Gegenanzeigen**

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

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

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

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Allgemein

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

abgeglichen werden. Infundieren Sie Yescarta nicht, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

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/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.

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

#### Gründe für einen Aufschub der Behandlung

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

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

#### Serologische Untersuchung

Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Yescarta ist ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

#### Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

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

#### Begleiterkrankung

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

#### Primäres Lymphom des zentralen Nervensystems (ZNS)

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

### Zytokin-Freisetzungssyndrom

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 betrug (siehe Abschnitt 4.8). Ein CRS sollte nach Ermessen des Arztes behandelt werden basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend des in Tabelle 3-19 aufgeführten Behandlungsalgorithmus für CRS. Eine auf Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blockern basierende Therapie wie Tocilizumab wurde bei mittelschwerem oder schwerem CRS, das mit Yescarta assoziiert wurde, verabreicht.

Vor der Yescarta-Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab pro Patient vor Ort sein und zur Verabreichung zur Verfügung stehen. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben.

Überwachen Sie die Patienten nach der Infusion für mindestens 10 Tage täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome eines CRS. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.

Empfehlen Sie den Patienten, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter Yescarta aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden für mittelgradiges, schweres oder lebensbedrohliches CRS ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-19). Patienten mit CRS vom Schweregrad 2 oder höher (z. B. nicht auf Flüssigkeitsgabe ansprechende Hypotonie, oder Hypoxie, die eine ergänzende Sauerstoffgabe erfordert) sollten 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 sollten entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiografie sollten erwogen werden.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.

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

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

Tabelle 3-19: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

CRS-Schweregrad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroide
<b>Schweregrad 1</b> Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	Wenn nach 24 Stunden keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 2 behandeln.	n. z.
<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 (b).	Tocilizumab (c) c 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde verabreichen (maximal 800 mg).  Tocilizumab bei Bedarf alle 8 Stunden erneut verabreichen, wenn kein Ansprechen auf intravenöse Flüssigkeitsgabe oder auf eine Erhöhung der zusätzlichen Sauerstoffgabe erfolgt.  Maximal 3 Dosen über 24 Stunden; maximal 4 Dosen insgesamt, wenn keine klinische Besserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt; oder, wenn kein Ansprechen auf die zweite oder nachfolgende Dosen Tocilizumab erfolgt, alternative Behandlungsmaßnahmen gegen das CRS in Betracht ziehen.	Gemäß Schweregrad 3 behandeln, wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt.

CRS-Schweregrad (a)	Tocilizumab	Kortikosteroide
<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) verabreichen.  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 verabreichen; bei Besserung wie oben beschrieben behandeln.  Wenn keine Besserung eintritt oder sich der Zustand verschlechtert, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.
(a) Lee et al 2014 (b) Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 3-20 (c) Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); n. z.: Nicht zutreffend		

### Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Yescarta behandelten Patienten wurden sehr häufig schwere neurologische Nebenwirkungen beobachtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen konnten (siehe Abschnitt 4.8). 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 sind auf Anzeichen und Symptome neurologischer Nebenwirkungen zu überwachen (Tabelle 3-20). Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion zumindest einmal täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität überwacht werden. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. 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 auftreten. Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen ist in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung in Erwägung zu ziehen.

Patienten mit neurologischen Toxizitäten vom Schweregrad 2 oder höher sollten durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Pulsoximetrie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine intensivmedizinische supportive Behandlung anzuwenden. Je nach klinischer Indikation sind nicht sedierende Antikonvulsiva zur Vorbeugung von Krampfanfällen bei Nebenwirkungen 2. oder höheren Grades in Erwägung zu ziehen. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um die neurologischen Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Yescarta aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab (bei gleichzeitig auftretendem CRS) und/oder Kortikosteroiden für mittelgradige, schwere oder lebensbedrohliche neurologische Nebenwirkungen ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
<b>Schweregrad 2</b>	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-19 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, wenn nicht bereits andere Kortikosteroide gegeben werden. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
<b>Schweregrad 3</b>	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-19 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Zusätzlich Dexamethason 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
<b>Schweregrad 4</b>	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-19 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös zusammen mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös über 2 weitere Tage fortführen;	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen; wenn eine Besserung eintritt, wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, 1.000 mg Methylprednisolon dreimal täglich intravenös oder alternative Therapie <sup>a</sup> in Erwägung ziehen.

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
	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.	
a. Alternative Therapie beinhaltet (aber ist nicht darauf beschränkt): Anakinra, Siltuximab, Ruxolitinib, Cyclophosphamid, IVIG und ATG CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)		

### Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen wurden sehr häufig im Zusammenhang mit Yescarta beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind vor, während und nach der Yescarta-Infusion auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu überwachen und entsprechend zu behandeln. Prophylaktische antimikrobielle Wirkstoffe sind gemäß den Standardleitlinien der Einrichtung anzuwenden. Nach Yescarta-Infusion sind bei Patienten febrile Neutropenien beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.

### HBV-Reaktivierung

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

### Länger anhaltende Zytopenien

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

### Hypogammaglobulinämie

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

### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

### Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten sind lebenslang auf sekundäre Malignome zu überwachen.

Wenn ein sekundäres Malignom auftritt, ist das Unternehmen zu kontaktieren, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

### Tumorlysesyndrom (TLS)

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

### Frühere Anti-CD19-Therapie

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.

### Sonstige Bestandteile

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

### Lebendimpfstoffe

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

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Vor Beginn der Yescarta-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus erhoben werden. Informationen zur Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode bei Patientinnen, die eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten, sind den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphodepletion zu entnehmen. Es liegen unzureichende Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Verhütung nach einer Behandlung mit Yescarta auszusprechen.

### Schwangerschaft

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

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 sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Yescarta-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Yescarta hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund des Potenzials neurologischer Ereignisse, einschließlich veränderter mentaler Fähigkeiten oder Krampfanfälle, sollten 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.

## Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Yescarta in ZUMA-1 wider, einer Phase I/II-Studie, in der 108 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) basierend auf einer empfohlenen Dosis, die auf dem Körpergewicht beruhte, CAR-positive T-Zellen erhielten. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 27,4 Monate.

Die bedeutendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen waren CRS (93%), Enzephalopathie (58%) und Infektionen (39%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 56% der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren unter anderem Enzephalopathie (22%), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (16%), bakterielle Infektionen (6%), febrile Neutropenie (6%), Virusinfektionen (5%) und Pyrexie (5%). Die häufigsten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades waren unter anderem Enzephalopathie (31%), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (19%), CRS (11%), bakterielle Infektionen (9%), Aphasie (7%), Virusinfektionen (6%), Delirium (6%), Hypotonie (6%) und Hypertonie (6%).

### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet wurden, sind nachstehend aufgeführt. Diese Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-21: Im Zusammenhang mit Yescarta identifizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
	Sehr häufig	Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern Virusinfektionen Bakterielle Infektionen
	Häufig	Pilzinfektionen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
	Sehr häufig	Leukopenie Neutropenie Anämie Thrombozytopenie
	Häufig	Koagulopathie

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie
	Häufig	Überempfindlichkeit Hämophagozytische Lymphohistiozytose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
	Sehr häufig	Dehydration Verminderter Appetit Hypophosphatämie Hyponatriämie Gewichtsverlust
	Häufig	Hypokalzämie Hypoalbuminämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		
	Sehr häufig	Delirium Angst
	Häufig	Insomnie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
	Sehr häufig	Enzephalopathie Kopfschmerzen Tremor Schwindelgefühl Aphasie
	Häufig	Ataxie Neuropathie Krampfanfall Dyskalkulie Myoklonus
	Gelegentlich	Rückenmarködem Myelitis Tetraplegie
<b>Herzerkrankungen</b>		
	Sehr häufig	Tachykardie Arrhythmie
	Häufig	Herzstillstand Herzinsuffizienz
<b>Gefäßerkrankungen</b>		
	Sehr häufig	Hypotonie Hypertonie
	Häufig	Thrombose



Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
		<i>Capillary leak syndrome</i>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
	Sehr häufig	Husten Dyspnoe Hypoxie Pleuraerguss
	Häufig	Lungenödem
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
	Sehr häufig	Durchfall Übelkeit Erbrechen Verstopfung Abdominalschmerz Mundtrockenheit
	Häufig	Dysphagie*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		
	Häufig	Ausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>		
	Sehr häufig	Motorische Funktionsstörung Schmerz in einer Extremität Rückenschmerz Arthralgie Muskelschmerz
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		
	Häufig	Niereninsuffizienz
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
	Sehr häufig	Müdigkeit Pyrexie Ödem Schüttelfrost
<b>Untersuchungen</b>		
	Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht Aspartat-Aminotransferase erhöht
	Häufig	Bilirubin erhöht
<p>In Tabelle 3-21 sind nur Zytopenien enthalten, die (i) zu neuen oder sich verschlechternden klinischen Folgeerscheinungen führten, oder (ii) eine Therapie erforderten oder (iii) eine Anpassung der aktuellen Therapie erforderten.</p> <p>* Dysphagie wurde in Zusammenhang mit neurologischer Toxizität und Enzephalopathie berichtet</p> <p>SOC: Systemorganklasse</p>		

## Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

### *Zytokin-Freisetzungssyndrom*

CRS trat bei 93% der Patienten auf. Bei 11% der Patienten trat ein CRS 3. oder höheren Grades (schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 2 Tage (Spanne: 1 bis 12 Tage) und die mediane Dauer betrug 7 Tage (Spanne: 2 bis 29 Tage). Achtundneunzig Prozent (98%) der Patienten erholten sich vom CRS.

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit CRS beinhalteten Pyrexie (83%), Hypotonie (44%), Tachykardie (24%), Hypoxie (23%) und Schüttelfrost (20%). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit CRS auftreten können, schlossen akute Nierenschädigung, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, *Capillary leak syndrome*, Hypotonie, Hypoxie und HLH/MAS ein. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

### *Neurologische Nebenwirkungen*

Neurologische Nebenwirkungen traten bei 67% der Patienten auf. Bei 32% der Patienten traten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen betrug 5 Tage (Spanne: 1 bis 17 Tage). Die mediane Dauer betrug 13 Tage (Spanne: 1 bis 191 Tage). Die meisten Patienten erholten sich von den neurologischen Nebenwirkungen, mit Ausnahme von 4 Patienten, die zum Todeszeitpunkt anhaltende neurologische Nebenwirkungen hatten; die Todesfälle waren auf andere Ursachen zurückzuführen. Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit neurologischen Nebenwirkungen beinhalteten Enzephalopathie (58%), Kopfschmerzen (40%), Tremor (31%), Schwindelgefühl (21%), Aphasie (18%) und Delirium (17%). Bei Patienten, denen Yescarta verabreicht wurde, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Enzephalopathie (22%), Aphasie (4%), Delirium (4%) und Krampfanfälle (1%), berichtet.

Andere neurologische Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien weniger häufig berichtet und beinhalteten Dysphagie (5%), Myelitis (0,2%) und Tetraplegie (0,2%).

Ein Rückenmarködem wurde im Kontext neurologischer Toxizität nach der Markteinführung berichtet.

Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

### *Febrile Neutropenie und Infektionen*

Febrile Neutropenie wurde nach der Yescarta-Infusion bei 36% der Patienten beobachtet. In der Studie ZUMA-1 traten Infektionen bei 39% der Patienten auf. Infektionen 3. oder höheren Grades (schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) traten bei 26% der Patienten auf. Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, bakterielle Infektionen und Virusinfektionen 3. oder höheren Grades traten bei 19%, 9% bzw. 6% der Patienten auf. Der häufigste Infektionsort waren die Atemwege. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

### *Länger anhaltende Zytopenien*

Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie), Anämie und Thrombozytopenie 3. oder höheren Grades traten bei 80%, 45% bzw. 40% der Patienten auf. Eine länger anhaltende (an Tag 30 noch bestehende oder an Tag 30 oder später einsetzende) Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie 3. oder höheren Grades traten bei 26%, 24% bzw. 10% der Patienten auf. Eine nach Tag 93 bestehende Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie 3. oder höheren Grades traten bei 11%, 7% bzw. 3% der Patienten auf. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

### *Hypogammaglobulinämie*

In der Studie ZUMA-1 trat eine Hypogammaglobulinämie bei 16% der Patienten auf. Kumulativ hatten zum Zeitpunkt der 24-Monats-Analyse 33 (31%) von 108 Patienten eine intravenöse Immunglobulintherapie erhalten. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

### Immunogenität

Die Immunogenität von Yescarta wurde mittels eines enzymgekoppelten Immunsorptionsassays (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) zum Nachweis von bindenden Antikörpern gegen FMC63, dem Antikörper, der ursprünglich Anti-CD19-CAR zugrunde liegt, untersucht. Drei Patienten wurden vor der Behandlung mit Yescarta positiv auf Anti-FMC63 getestet. Es waren keine Auswirkungen dieser Antikörper auf die Wirksamkeit oder Sicherheit zu erkennen.

### Besondere Patientengruppen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von Yescarta bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren vor. Sicherheit und Wirksamkeit waren im Allgemeinen zwischen Patienten im Alter von  $\geq 65$  Jahren und Patienten im Alter von  $< 65$  Jahren, die mit Yescarta behandelt wurden, vergleichbar. Die Ergebnisse stimmten zwischen Patienten mit einem *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Leistungsstatus von 0 und 1 sowie zwischen beiden Geschlechtern überein.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

*Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel*

*Paul-Ehrlich-Institut*

*Paul-Ehrlich-Str. 51–59*

*63225 Langen*

*Tel: +49 6103 77 0*

*Fax: +49 6103 77 1234*

*Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)*

### **Überdosierung**

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

### **Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **Dauer der Haltbarkeit**

Yescarta ist 1 Jahr haltbar, wenn es gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ( $\leq -150\text{ °C}$ ) aufbewahrt wird. Nach vollständigem Auftauen ist Yescarta bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur ( $20\text{ °C}$  bis  $25\text{ °C}$ ) haltbar. Die Yescarta-Infusion sollte jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen, und die Gesamtdauer der Yescarta-Infusion soll 30 Minuten nicht überschreiten. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht erneut eingefroren werden.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Yescarta-Beutel müssen in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ( $\leq -150\text{ °C}$ ) aufbewahrt werden und Yescarta muss gefroren bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um zu gewährleisten, dass dem Patienten lebensfähige, lebende autologe Zellen verabreicht werden. Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Eine Bestrahlung könnte zur Inaktivierung des Arzneimittels führen.

#### Für den Transport und die Beseitigung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

Innerhalb der Einrichtung muss Yescarta in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältern transportiert werden.

Yescarta enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Für nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu beachten. Alle Materialien, die mit Yescarta in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), sind entsprechend den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu handhaben und zu beseitigen.

Eine versehentliche Exposition gegenüber Yescarta muss vermieden werden. Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu beachten. Dazu gehören u. a. das Waschen des kontaminierten Hautbereichs und das Entfernen der kontaminierten Kleidung. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise in Berührung mit Yescarta gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

*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]. Darüber hinaus unterliegt Axi-Cel den „Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien“ [3, 4].

### **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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*

Um die Risiken im Zusammenhang mit der Yescarta-Behandlung zu minimieren, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sicherstellen, dass Krankenhäuser und ihre assoziierten Zentren, die Yescarta dispensieren, über eine spezifische Qualifizierung gemäß dem vereinbarten Programm für die kontrollierte Distribution des Arzneimittels verfügen.

Vor der Behandlung von Patienten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die direkte Verfügbarkeit in der Klinik von mindestens 1 Dosis Tocilizumab zur Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) für jeden Patienten sorgen. Krankenhäuser und ihre assoziierten Zentren müssen innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Yescarta wird nur an Krankenhäuser und zugehörige Zentren ausgeliefert, die qualifiziert sind und nur dann, wenn das an der Behandlung eines Patienten beteiligte medizinische Fachpersonal das Schulungsprogramm abgeschlossen hat.

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

#### *Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal*

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

- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Sicherstellung einer angemessenen neurologischen Überwachung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten
- Sicherstellung, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden
- Sicherstellung, dass detaillierte Anweisungen über das Auftauverfahren bereitgestellt werden

- Sicherstellung, dass vor Ort 1 Dose Tocilizumab für jeden Patienten vor der Behandlung mit Yescarta zur Verfügung steht

### *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 3-22: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS): Zur Untersuchung des Sicherheitsprofils einschließlich der Langzeitsicherheit bei Patienten mit B-Zell-Neoplasien, die mit Axicabtagene Ciloleucel in der Zeit nach der Zulassung behandelt werden, soll der Antragsteller eine Registerstudie durchführen und einreichen.	Zwischenberichte: Jährliche Berichte zur Sicherheit und 5-jährliche Interimberichte Abschlussbericht zu den Studienergebnissen: Dezember 2038

*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 EPAR [2].

## Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
Wichtige identifizierte Risiken	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie
Wichtige potenzielle Risiken	Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung der GVHD Übertragung von infektiösen Erregern über das Produkt Verringerung der Anwendbarkeit des Produktes aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion
Fehlende Informationen	Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei nicht-kaucasischen Patientenpopulationen Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom; (Cytokine Release Syndrome); GVHD: Graft-versus-Host-Disease; RCR: Replikations-kompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlysesyndrom	

## Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-24: Pharmakovigilanzplan

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
<i>Kategorie I – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind</i>				
Geplante nicht-interventionelle Registerstudie (PASS)  Geplant	Zusätzliche Charakterisierung der identifizierten Risiken, weitere Auswertung von potenziellen Risiken und fehlenden Informationen	Identifizierte Risiken, potenzielle Risiken, und fehlende Information	Einreichung des Protokolls	Innerhalb von 6 Monaten nach EC-Entscheidung



Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
<i>Kategorie 2 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt</i>				
Keine				
<i>Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i>				
Verschreiber-Befragung  Geplant	Beurteilung des Verständnisses der Verschreiber für die Risiken von Yescarta®	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen  CRS  Verringerung der Anwendbarkeit des Produktes aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion	Einreichung des Protokolls	Innerhalb von 6 Monaten nach EC-Entscheidung
ZUMA-1  Laufend	Phase-1/2-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Axicabtagen bei refraktärem aggressivem NHL	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen  CRS  Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie  Infektionen  Hypogammaglobulinämie  Sekundäre Malignität  Immunogenität  RCR  TLS  Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen  Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR  Finaler Bericht Kohorte 1 und 2  Finaler Bericht Kohorte 3	Jährlich  28.07.2031  06.10.2032

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
ZUMA-2  Laufend	Phase II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-C19 bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL)	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen  CRS  Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie  Infektionen  Hypogammaglobulinämie  Sekundäre Malignität  Immunogenität  RCR  TLS  Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen  Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR  Finaler Bericht	Jährlich  25.09.2032
ZUMA-3  Laufend	Phase-1/2-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-C19 bei rezidivierten/refraktären erwachsenen ALL-Patienten	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen  CRS  Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie  Infektionen  Hypogammaglobulinämie  Sekundäre Malignität  Immunogenität  RCR  TLS  Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen  Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR  Finaler Bericht	Jährlich  12.07.2033

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
ZUMA-4  Laufend	Phase I/II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-C19 bei rezidierten/refraktären pädiatrischen ALL-Patienten	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR  Finaler Bericht	Jährlich  23.11.2033
ZUMA-5  Laufend	Multizentrische Phase II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicel bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem indolentem NHL	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR  Finaler Bericht	Jährlich  Noch festzulegen

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
ZUMA-6 Laufend	Unterstützende Phase I/II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel in Kombination mit Atezolizumab bei refraktären DLBCL-Patienten	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht	Jährlich 30.03.2023
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); EC: Europäische Kommission (European Commission); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PASS: Post Authorization Safety Study; PSUR: Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report); RCR: Replikations-kompetentes Retrovirus (engl. Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlysesyndrom</p>				

## Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-25: 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 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p>	<p>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>Register, Verschreiber-Befragung und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Informationskarte für Patienten</li> <li>• Kontrolliertes Distributions-Programm</li> </ul>	
CRS	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal</li> <li>• Informationskarte für Patienten</li> <li>• Vorläufige Lieferkettenstrategie für Tocilizumab</li> <li>• Kontrolliertes Distributions-Programm</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>Register, Verschreiber-Befragung und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6</p>
Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Register und die Studien ZUMA-1 und ZUMA-6</p>
Infektionen	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p>

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
	Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:  Keine	Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
Hypogammaglobulinämie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:  Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8  Packungsbeilage Abschnitt 4  Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:  Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:  Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:  Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
Sekundäre Malignität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:  Fachinformation Abschnitt 4.4  Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:  Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:  Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:  Register und die Studien ZUMA-1 und ZUMA-6
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:  Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
RCR	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:  Keine  Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:  Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:  Keine	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:  Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
TLS	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:  Fachinformation Abschnitt 4.4  Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:  Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:  Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:  Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
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:  Register
Übertragung von infektiösen Erregern über das Produkt	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:  Fachinformation Abschnitt 4.2  Packungsbeilage Abschnitt 3  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:  Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:  Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:  Keine
Verringerung der Anwendbarkeit des Produktes aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:  Kenntnis und Einhaltung der Handhabungs-, Vorbereitungs- und Verabreichungs-Richtlinien  Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:  Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:  Keine  Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:  Keine
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>
	Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Register
Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
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: Register
Langzeitsicherheit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine 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: Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
CRS: Zytokinfreisetzungs-Syndrom (Cytokine Release Syndrome); GVHD: Graft-versus-Host-Disease; RCR: Replikations-kompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumolyse Syndrom		

### **Schlussfolgerung**

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) und der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz



(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) kommen zu dem Schluss, dass der RMP Version 1.4 akzeptabel ist.

*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 „Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien“ [3, 4].

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

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

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation sowie der EPAR, inklusive der Annexe herangezogen [1, 2]. Darüber hinaus wurde auf die „Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136a Absatz 5 SGB V: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien“ verwiesen [3, 4].

### **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® 0,4-2 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Januar 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). Yescarta: EPAR - Public assessment report. 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und zur Änderung der Anlage XII zur Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7554/2021-05-20\\_AM-RL\\_CAR-T-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen-Aenderungen\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7554/2021-05-20_AM-RL_CAR-T-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen-Aenderungen_TrG.pdf). [Zugriff am: 01.04.2022]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über einen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell Neoplasien nach § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) und zur Änderung der Anlage XII zur Arzneimittelrichtlinie (AM-RL). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6893/2020-09-17\\_AM-RL\\_CarT-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6893/2020-09-17_AM-RL_CarT-Zellen-QS-Ma%C3%9Fnahmen_TrG.pdf). [Zugriff am: 01.04.2022]

### **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 3-11 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 3-11 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 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Blutbild-Untersuchung	Das Blutbild ist nach der Yescarta-Infusion zu überwachen. (S. 4, Abschnitt 4.4)	Ja
2	Bestimmung von Immunglobulinen	Die Immunglobulinkonzentrationen sind nach der Behandlung mit Yescarta zu überwachen und durch Infektionsprophylaxe, antibiotische Prophylaxe und Substitution mit Immunglobulinen zu handhaben. (S. 4, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Screening auf HBV, HCV und HIV	Vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Yescarta ist ein Screening auf HBV, HCV und HIV durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) (S. 2, Abschnitt 4.4)	Ja

HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Human-Immundefizienz-Virus

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Information für Axi-Cel wurde der Fachinformation von Januar 2022 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26 werden durch den EBM abgebildet.

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

Es wurde die EBM-Version von 2022/Q1 herangezogen  
([https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf)).

*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® 0,4-2 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Januar 2022.