

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta[®])

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: 30.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	74
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	77
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	101
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	101
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	103
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann-Arbor	18
Tabelle 3-2: Jährliche Inzidenzzahlen für DLBCL und PMBCL	30
Tabelle 3-3: Herleitung der jährlichen Inzidenz des DLBCL oder PMBCL bei erwachsenen Patienten	31
Tabelle 3-4: Inzidenz des DLBCL+PMBCL in Deutschland 2024 bis 2028.....	32
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation – Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinientherapie.....	39
Tabelle 3-7: Herleitung der Zielpopulation – Refraktär oder Rezidiv nach Drittlinientherapie	40
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation – GKV-Versicherte insgesamt	41
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-14: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation.....	62
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	67
Tabelle 3-17: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphozytendepletion.....	68
Tabelle 3-18: Verbrauch und Kosten von Dimetinden im Rahmen der Prämedikation	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	71
Tabelle 3-21: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS	82
Tabelle 3-22: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS	84
Tabelle 3-23: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	90

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation	91
Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzplan	92
Tabelle 3-26: Maßnahmen zur Risikominimierung	96
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Lymphknotenregionen 19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Aktivierte B-Zelle (Activated B-Cell)
aGVHD	Akute Graft-Versus-Host-Disease
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATG	Antithymozytenglobulin
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
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
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin [®]) 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

Abkürzung	Bedeutung
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FL	Follikuläres Lymphom
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B
FPK	Fallpauschalenkatalog
g	Gramm
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
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDT	Hochdosistherapie
HGBL	Hochmalignes B-Zelllymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH/MAS	Hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom
HMRN	Haematological Malignancy Research Network
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Ausgabe (International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition)

Abkürzung	Bedeutung
ICANS	Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome
ICE	Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
IL-6	Interleukin-6
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IU	Internationale Einheit (International Unit)
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LDH	Lactatdehydrogenase
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomografie
NCIC-CTG	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NRW	Nordrhein-Westfalen
n. z.	Nicht zutreffend
PASS	Post Authorization Safety Study
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)
Pola-BR	Polatuzumab Vedotin, Bendamustin und Rituximab
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
QS-RL	Qualitätssicherungs-Richtlinie
r/r	Rezidiert oder refraktär
RA	Rheumatoide Arthritis
RCR	Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan

Abkürzung	Bedeutung
SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt (Severe Combined Immunodeficiency)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systematischer Lupus erythematodes
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel
TFL	Transformiertes Follikuläres Lymphom
TLS	Tumorlysesyndrom
TNF	Tumornekrosefaktor
TRM	Behandlungsbedingte Mortalität (Treatment-Related Mortality)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZE	Zusatzentgelte
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

„Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma, PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“ [1].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 10. März 2023 (Vorgangsnummer 2022-B-341) wie folgt festgelegt [2]:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

In der vorliegenden Therapiesituation erachtet der pharmazeutische Unternehmer solche Therapien als zVT, die mit kurativer Intention durchgeführt werden können (siehe Abschnitt 3.1.2). Dazu zählen die CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) und Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel). Darüber hinaus kann eine Stammzelltransplantation ebenfalls eine Therapieoption mit kurativer Intention im Rahmen der zVT darstellen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 10. März 2023 statt (Vorgangsnummer 2022-B-341) [2]. Im Rahmen dieser Beratung wurde die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vom G-BA wie folgt festgelegt:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Folgende Komparatoren wurden als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet: Bendamustin, Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP), Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin (DHAP), Dexamethason + Cytarabin + Oxaliplatin (DHAX), dosisadaptiertes Etoposid + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Vincristin + Prednison (DA EPOCH), Etoposid + Methyprednisolon + Cytarabin + Cisplatin (ESHAP), Gemcitabin + Oxaliplatin (GemOx), Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin/Carboplatin (GDP), Gemcitabin + Vinorelbin, Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid (ICE), Lenalidomid (nur für Patienten mit non-Keimzentrums-B-Zelle [Germinal Center B-Cell, GCB] DLBCL), Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE) jeweils ± Rituximab, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (Pola-BR), Tafasitamab + Lenalidomid, Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patienten mit Unterscheidungsgruppe [Cluster of Differentiation, CD] 30+ DLBCL), Monotherapie Pixantron, Gemcitabin + Rituximab, Monotherapie Rituximab, Monotherapie Ibrutinib (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL), Tisa-Cel, Bestrahlung oder Best Supportive Care [2]. Darüber hinaus wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) ebenfalls als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet [2].

Mit dem Schreiben vom 01. Juni 2023 hat der G-BA Gilead Sciences über eine Änderung der zVT aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22. Februar 2023 (Aktenzeichen D 3 KR 14/21 R) informiert. Die Konsequenzen des BSG-Urteils im Rahmen der Nutzenbewertung sind aktuell noch in Diskussion [3]. Eine abschließende Einordnung der nun benannten zVT unter der Beachtung der Versorgungsrealität war vor der Einreichung der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich. Neben der Eingrenzung der relevanten Therapieoptionen beruhend auf ihren Zulassungsstatus in der vorliegenden Indikation, unterteilt der G-BA die Patientenpopulation nun auch auf Basis der Eignung für eine Hochdosistherapie. Folgende zVT benennt der G-BA im Änderungsschreiben [4]:

- a) Erwachsene mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr Therapien, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen
- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL)
 - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie und
 - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
- b) Erwachsene mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr Therapien, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen
- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
 - dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL),
 - Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL),
 - Monotherapie Pixantron,
 - Bestrahlung,
 - und Best Supportive Care

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.

Abweichend zu der vom G-BA im Änderungsschreiben vom 01. Juni 2023 vorgenommenen Unterteilung der Population hinsichtlich der Eignung für eine Stammzelltransplantation sieht Gilead Sciences in der vorliegenden Therapiesituation Therapien nur dann als zweckmäßig, wenn diese wie Axi-Cel mit kurativer Intention durchgeführt werden können. Auch die S3-Leitlinie unterscheidet eine Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention [5]. Das Vorliegen einer kurativen Therapiesituation bzw. die Indikationsstellung für die Behandlung mit chimären Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zellen wird entsprechend der Richtlinie zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (Arzneimittel für neuartige Therapien [Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP]-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz sichergestellt [6]. Eine CAR-T-Zelltherapie kann als neuer Standard bei Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden, die bei Patienten ab dem 2. Rezidiv immer geprüft werden sollte [7]. Falls in der Zweitlinie eine CAR-T-Zelltherapie nicht erfolgt ist, soll diese bei Patienten mit primär kurativer Therapieintention demnach in der Drittlinie durchgeführt werden [5]. Daneben zählt die allogene Stammzelltransplantation (allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) bei Patienten mit r/r DLBCL 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 und soll erst nach erfolgter CAR-T- oder nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie angeboten werden [5]. Auch in den höheren Therapielinien kann mit CAR-T-Zelltherapien eine komplette Remission erzielt und langfristig erhalten werden [5].

Gegenwärtig gibt es neben den CAR-T-Zelltherapien und den zwei Arten der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT), der autologen und allogenen, keine weitere zugelassene Therapie mit kurativem Anspruch in der Drittlinie. Die Patienten in dieser Therapielinie wurden bis zur Zulassung der CAR-T-Zelltherapien häufig mit einem palliativen Therapiekonzept behandelt. Mit den neueren Therapieoptionen Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder der Kombination Tafasitamab und Lenalidomid stehen Patienten zwei neuere Therapieansätze zu Verfügung, die die Prognose der Patienten in der Drittlinie zwar verbessern, allerdings ebenfalls, wie die konventionellen Immunchemotherapien, in primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) eingesetzt werden [5].

Zusammenfassend stellen aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die CAR-T-Zelltherapien aufgrund ihrer kurativen Intention die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Darüber hinaus kann eine Stammzelltransplantation ebenfalls eine Therapieoption mit kurativer Intention im Rahmen der zVT darstellen. Neben Axi-Cel besitzen Tisa-Cel und Liso-Cel eine Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder

mehr Linien einer systemischen Therapie [8, 9]. Alle drei CAR-T-Zelltherapien werden ohne Priorisierung von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen und sind relevant im deutschen Versorgungskontext [10]. Daher sollte neben Tisa-Cel auch Liso-Cel als zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet berücksichtigt werden.

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 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation von Axi-Cel und der Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA. Aussagen zur Zweckmäßigkeit der Vergleichstherapien erfolgen auf Basis aktueller nationaler Leitlinien.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-341. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 08.06.2023 zum Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz –ALBVVG). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5503/2023-06-08-PA-AfG_G-BA_Stellungnahme_RegEALBVVG.pdf. [Zugriff am: 23.06.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend des E-Mail-Verkehrs vom 20. April 2023 - Beratungsanforderung 2023-B-091-z (2022-B-341) - Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des DLBCL und PMBCL nach mind. zwei Vortherapien. 2023.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) - CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3037/ATMP-QS-RL_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf. [Zugriff am: 27.03.2023]
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 29.03.2023]
8. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel); Stand : Oktober 2022.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® Infusionsdispersion (Lisocabtagen maraleucel). Stand: April 2023.
10. IQVIA. Hospital Regionaldaten CAR-T Cell Markt 01-2021 bis 03-2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Einleitung

Das DLBCL ist eine sehr heterogene, neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems, die mit einem Anteil von 30-40% zu den häufigsten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) bei Erwachsenen zählt [1]. Nach der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) aus dem Jahr 2016 erfolgt die Einteilung der aggressiven B-Zell-Lymphome in verschiedene Subtypen über klinische Parameter, histologische Eigenschaften, den Immunphänotyp, die charakteristische Assoziation zu infektiösen Agenzien und genetische Aberrationen [2].

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

Beim PMBCL, das ebenfalls vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst wird, handelt es sich um ein aggressiv verlaufendes B-Zell-Lymphom, das seinen Ursprung in thymischen B-Zellen im Mediastinum hat. Aufgrund unterschiedlicher klinischer und pathologischer Eigenschaften wird das PMBCL mittlerweile von der WHO als unabhängige Entität klassifiziert [2]. Betroffen sind häufig junge Frauen (medianes Alter etwa 35 Jahre) [3, 4]. 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 (FL), eines Marginalzonen-Lymphoms oder eines Hodgkin-Lymphoms zur Entwicklung eines DLBCL kommen [5]. 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 der 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 [6]. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus sind mit dem Auftreten eines DLBCL assoziiert, werden aber nicht als ursächlich betrachtet [5].

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 [2]. 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].

Eine relevante Subentität des DLBCL ist das transformierte follikuläre Lymphom (TFL). Beim TFL handelt es sich initial um ein FL Grad 1 bis 3A, welches im Krankheitsverlauf, sowohl nach als auch ohne Therapie des FL, in ein aggressives Lymphom, in der Regel ein DLBCL, transformiert [4]. Die Rate an histologischen Transformationen beträgt etwa 1-3% pro Jahr [9-12]. Gemäß der deutschen Leitlinien sollen Patienten mit einem TFL analog zu Patienten mit einem de novo DLBCL behandelt werden [4, 13].

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, 4].

Routinemäßig werden ein Blutbild mit Differentialblutbild sowie klinisch-chemische Untersuchungen zur Abschätzung der Leber- (Bilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glutamat-Pyruvat-Transaminase, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyl-Transferase [Gamma-GT]) und Nierenfunktion (Kreatinin) durchgeführt. Zusätzlich wird die Lactatdehydrogenase (LDH) im Serum untersucht [3].

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) [14].

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

Bei bis zu 40% der Patienten präsentiert sich die Erkrankung extranodal. Die häufigste extranodale Stelle ist der Gastrointestinaltrakt [1]. 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 [15].

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 die 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

Stadium I	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion
Stadium I_E	Nodaler Befall in einer einzigen Lymphknotenregion mit Wachstum in extranodales Gewebe (per continuitatem) oder Vorliegen eines einzigen primär extranodal lokalisierten Herdes
Stadium II	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium II_E	Befall mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells mit Einwachsen in extranodales Gewebe (per continuitatem)
Stadium III	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium III_E	Befall von Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells mit Einwachsen (per continuitatem) in extranodales Gewebe
Stadium IV	Diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe: mehrere lokale Manifestationen in einer extranodalen Lokalisation, diffuse Infiltration eines gesamten Organs, gleichzeitiges Vorliegen eines primär extranodal gelegenen Herdes und zusätzlicher nodaler Befälle oder aus nodalen Herden per continuitatem eingewachsener extranodaler Manifestationen oder eine Beteiligung der Leber und/oder des Knochenmarks
Suffix S	Befall der Milz (gilt als Lymphknoten)
Zusatz A	Keine der unter B definierten Allgemeinsymptome

Zusatz B	Eines oder mehrere der folgenden drei Allgemeinsymptome: Nicht anderweitig erklärbares Fieber über 38 °C, nicht anderweitig erklärbarer Nachtschweiß mit Wäschewechsel, nicht anderweitig erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten
Quelle: [3]	

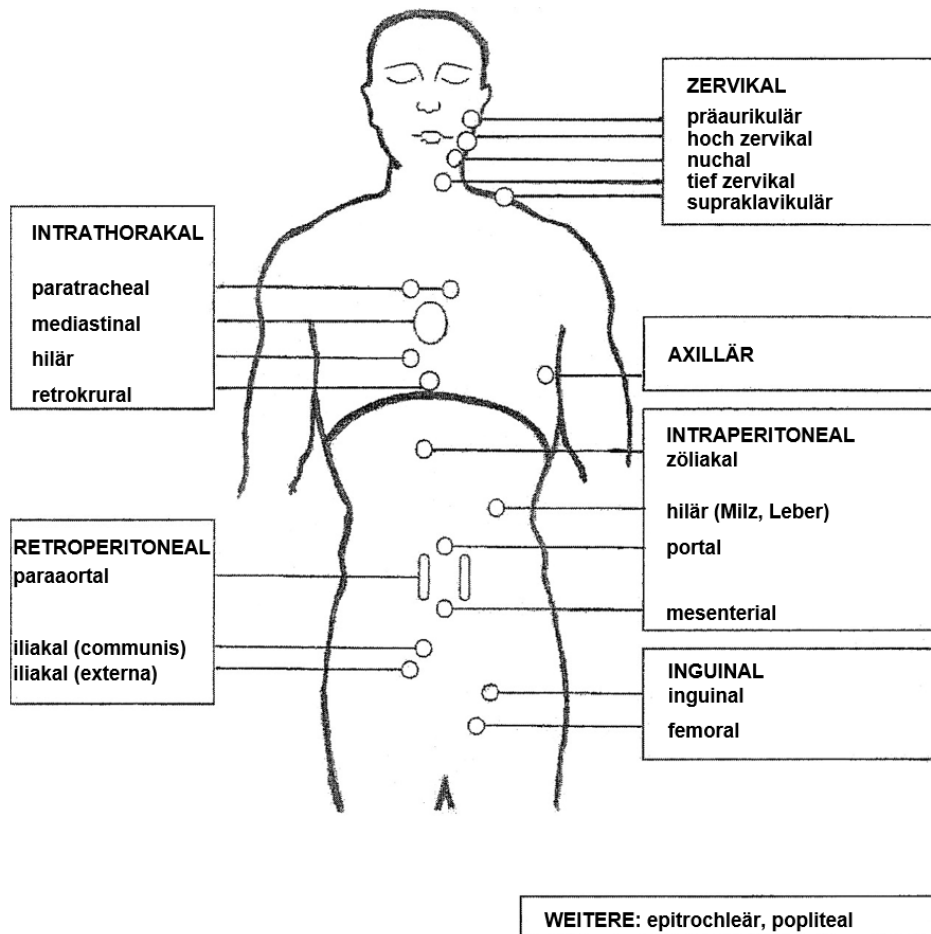


Abbildung 1: Lymphknotenregionen

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 (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre)
- Stadium nach Ann-Arbor-Klassifikation (I, II vs. III, IV)
- Extranodale Manifestationen (0-1 vs. ≥ 2)

- Serum-LDH (\leq obere Normgrenze vs. $>$ obere Normgrenze)
- Allgemeinzustand: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0-1 vs. 2-5)

Für jeden Risikofaktor wird ein Punkt vergeben. Der IPI-Wert kann also zwischen 0 und 5 betragen. Daraus lassen sich vier Risikogruppen ableiten: niedriges Risiko (0 oder 1 Punkt), niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4 oder 5 Punkte) [16].

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ zählt weitere fünf vom IPI unabhängige Risikofaktoren auf, jedoch sind diese international nicht allgemein akzeptiert. Dazu gehören ein großzelliger (konkordanter) Knochenmarksbefall, sehr große Lymphomanifestationen („Bulk“ $\geq 7,5$ cm) sowie das Vorliegen der immunoblastischen Variante. Zudem haben Patienten mit einem hochmalignen B-Zelllymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma, HGBL), das eine MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Translokation aufweist, eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Umlagerungen [3, 17, 18]. Immunhistochemisch definierte Lymphome des GCB-Subtyps haben eine bessere Prognose im Vergleich zu den Lymphomen des aktivierten B-Zellen (activated B-Cell, ABC)-Subtyps [18].

Derzeit beträgt das 5-Jahres-Überleben für DLBCL-Patienten nach Erstlinientherapie mit Rituximab und Polychemotherapie (R-CHOP: Rituximab+Cyclophosphamid+Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin]+Vincristin [Oncovin[®]]+Predniso[lo]n) 60-70% [1]. Ziepert et al. bestätigen die Gültigkeit der prognostischen Faktoren bei der Therapie mit R-CHOP und zeigen die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Patienten mit niedrigem sowie hohem prognostischem Faktor [19]. Insbesondere für ältere Patienten und junge Hochrisikopatienten bleiben die Ergebnisse im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben ungünstig [20, 21].

Für Patienten mit rezidiertem und refraktärem DLBCL hat sich die Prognose mit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien deutlich verbessert. Bis zu diesem Zeitpunkt stellte die Behandlung dieser Patienten eine große Herausforderung dar, mit im Vergleich zur Erstlinie deutlich schlechteren Behandlungsergebnissen. Nach R-CHOP in der Erstlinientherapie und Vorliegen eines frühen Rezidivs betrug das 3-Jahres-Überleben, bezogen auf das ereignisfreie Überleben (Event-Free Survival, EFS), weniger als 30% [22]. Laut einem Bericht von Crump et al. lag das mediane Gesamtüberleben bei 6,3 Monaten für Patienten mit refraktärem DLBCL. Nach erfolgter Induktions-Chemotherapie leben nach zwei Jahren noch 20% der Patienten [23]. Die Therapie des r/r DLBCL hat in den letzten Jahren mit den CAR-T-Zelltherapien sowie der Zulassung von Polatuzumab Vedotin und Tafasitamab wesentliche Neuzulassungen erfahren, welche zusätzlich zur etablierten konventionellen Chemotherapie zur Verfügung stehen und in den hier beschriebenen Angaben zur Prognose noch nicht abgebildet sind.

Patienten mit PMBCL haben nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP eine sehr gute Prognose (3-Jahres-EFS 78%, 3-Jahres-Gesamtüberleben 89%) [24]. 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%) [25]. 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% [26].

Charakterisierung der Zielpopulation

Axi-Cel wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit r/r 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, die unbehandelt tödlich verläuft. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Axi-Cel umfasst Patienten, deren Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Therapien rezidiert oder refraktär ist. Für diese Patienten besteht ein hoher Bedarf an wirkungsvollen Therapien mit kurativer Intention.

Therapiemöglichkeiten

Patienten mit DLBCL werden gemäß den deutschen und internationalen Leitlinien in kurativer Intention mit R-CHOP oder abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten mit einem R-CHOP-ähnlichen Protokoll als Erstlinientherapie behandelt [3, 4, 18]. 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 [27]. 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 [28, 29]. 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 Erstlinientherapie steht für Patienten ohne therapielimitierende Komorbiditäten die kurative Therapieoption einer konsolidierenden Hochdosistherapie (HDT) mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) zur Verfügung. Empfohlen

wird diese Therapie in der Regel jungen Patienten (<60 Jahre), sofern das Rezidiv spät auftritt (>12 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie) und auf die Induktions-Chemotherapie anspricht [3, 4]. Die empfohlene Induktions-Chemotherapie der deutschen Leitlinien umfasst zwei bis drei Zyklen eines intensiven platinhaltigen Protokolls in Kombination mit Rituximab, wie beispielsweise R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + hochdosiertes Cytarabin + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) oder R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin/Carboplatin). Für die konsolidierende Hochdosistherapie wird meist das BEAM (Carmustin + Etoposid + Cytarabin + Melphalan)-Protokoll verwendet [3, 4, 30].

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 DGHO eine alloSCT empfohlen [3, 18]. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt dieser Patientengruppe bereits eine CAR-T-Zell-Therapie mit Axi-Cel oder Liso-Cel [4].

Für Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität(en) für eine HDT mit anschließender ASCT oder alloSCT nicht infrage kommen oder diese nicht erhalten möchten, wird eine Therapie mit Rituximab und Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (Pola-BR) [3, 4, 31] oder eine Therapie mit dem humanisierten und Fc-modifizierten Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid empfohlen [4, 32, 33].

Eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Patienten, die nicht für eine HDT mit anschließender HSCT infrage kommen, besteht in der Therapie mit einem weniger intensiven Immunchemotherapie-Protokoll, wie R-GemOx (Rituximab + Gemcitabin + Oxaliplatin) [4].

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 [18].

Therapiemöglichkeiten nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Nach Versagen der Erstlinientherapie unterscheidet die S3-Leitlinie eine Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Wobei die Kriterien zur Wahl dieser Strategien vielfältig sind und im individuellen Fall abgewogen werden müssen [4]. Eine CAR-T-Zelltherapie kann dabei als neuer Standard bei Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden, die bei Patienten ab dem 2. Rezidiv immer geprüft werden sollte [3]. Falls in der Zweitlinie eine CAR-T-Zelltherapie nicht erfolgt ist, soll diese bei Patienten mit primär kurativer Therapieintention demnach in der Drittlinie durchgeführt werden [4]. Die Möglichkeit einer alloSCT soll hingegen erst nach erfolgter CAR-T- oder nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie angeboten werden [4].

Mit den CAR-T-Zellen hat sich die Prognose der Patienten in der Drittlinientherapie erheblich verbessert. Auch in den höheren Therapielinien kann mit CAR-T-Zelltherapien eine komplette Remission erzielt und langfristig erhalten werden [4]. Neben Axi-Cel besitzen Tisa-Cel und Liso-Cel eine Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [34, 35]. Im Verfahren zur Nutzenbewertung wurde für Tisa-Cel ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt [36]. Für Liso-Cel sieht der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt [37].

Neben den CAR-T-Zelltherapien kann Hochdosistherapie-fähigen Patienten bei primär kurativer Therapieintention eine weitere konventionelle Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden und bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit ASCT [4].

Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität nicht hochdosisfähig sind und somit für eine ASCT oder alloSCT bzw. eine CAR-T-Zell-Therapie nicht infrage kommen oder diese Möglichkeiten bereits ausgeschöpft sind, werden häufig palliativ behandelt. Bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab und Lenalidomid oder eine konventionelle Immunchemotherapie oder zielgerichtete Substanzen oder einer Bestrahlung angeboten werden [4]. Im Rahmen einer Immunchemotherapie können neben dem R-GemOx-Regime auch intensivere Chemotherapie-Regime wie das R-DHAP- oder das R-ICE-Protokoll eingesetzt werden.

Patienten, die nicht für eine CAR-T-Therapie geeignet sind, stehen mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab und Lenalidomid auch zwei neuere Therapieoptionen zur Verfügung. Polatuzumab Vedotin, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wurde 2020 zur Behandlung von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, die nicht für eine HSCT infrage kommen, zugelassen. Der G-BA stellte in der Nutzenbewertung von Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest [38]. Im August 2021 wurde 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 ASCT nicht infrage kommt, zugelassen. Der G-BA stellte hier ebenfalls einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest [39].

Neben den bereits aufgeführten Therapien ist seit Dezember 2022 das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Loncastuximab-Tesirinin in der EU zugelassen, es ist jedoch in Deutschland noch nicht verfügbar. Zudem stehen mit den bispezifischen Antikörpern Epcoritamab und Glofitamab zwei weitere Wirkstoffe kurz vor der Zulassung, die zum jetzigen Zeitpunkt im deutschen Versorgungskontext allerdings noch keine relevante Rolle spielen (Stand 24. Mai 2023).

Limitationen der Therapien

Mit Tisa-Cel und Liso-Cel stehen Patienten in der vorliegenden Therapiesituation grundsätzlich zwei weitere CAR-T-Zelltherapien mit kurativer Intention zur Verfügung. Eine allgemeine Priorisierung der zugelassenen Produkte ist nach Einschätzung der S3-Leitlinie zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da bislang keine direkten Vergleiche vorliegen und indirekte Vergleiche aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns der Zulassungsstudien nicht möglich sind [4]. Erkenntnisse aus der Versorgungspraxis, die bislang vor allem für Axi-Cel und Tisa-Cel im Rahmen von umfangreichen Registerstudien vorliegen und die Ergebnisse der Zulassungsstudien widerspiegeln, zeigen jedoch Unterschiede sowohl in der Wirksamkeit als auch im Sicherheitsprofil dieser beiden Wirkstoffe. Welche CAR-T-Zelltherapie angezeigt ist, muss patientenindividuell entschieden werden [4]. Die hohe Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapien kann dabei mit unerwünschten Ereignissen wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) und neurologischen Toxizitäten einhergehen. Insgesamt ist jedoch nach Behandlung mit anti-CD19 gerichteten CAR-T-Zellen ein überwiegend sehr gut kontrollierbares spezifisches Nebenwirkungsspektrum mit einer allenfalls sehr geringen therapieassoziierten Mortalität und mittelfristig auch relativ geringen therapieassoziierten Morbidität zu beobachten [4].

Neben den CAR-T-Zelltherapien zählt die alloSCT bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL bislang zu den kurativen Therapieansätzen. Das Verfahren ist allerdings für die meisten Patienten aufgrund ihres 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 [40]. Eine schwerwiegende Nebenwirkung der alloSCT ist die Graft-versus-Host-Disease (GVHD), welche die häufigste Ursache der behandlungsbedingten Mortalität (Treatment-Related Mortality, TRM) darstellt [41]. Die akute GVHD (aGVHD) ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die bei 30–60% der Patienten auftritt und ursächlich für 15–30% der Todesfälle nach einer alloSCT ist [42]. 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 [43]. Eine ASCT nach HDT hat bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung zwar ebenfalls ein kuratives Potenzial, ist in der dritten Therapielinie allerdings nur selten möglich, da dazu das Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL notwendig ist, die Rezidive in der Regel jedoch Chemotherapie-resistent sind.

Die für die Patienten mit palliativer Therapieintention zugelassenen Kombinationen Polatuzumab+Bendamustin+Rituximab bzw. Tafasitamab+Lenalidomid sind auf Patienten beschränkt, die für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen [4, 44, 45]. In der Zulassungsstudie führte die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs. 17,5%) und einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 4,7 Monaten auf 12,4 Monaten [31]. Ein Plateau ist in der OS-Kurve jedoch nicht zu erkennen, sodass ein kuratives Potenzial in der dritten oder höheren

Linie für einen relevanten Teil der Patienten nicht angenommen werden kann [4]. Die Nebenwirkungen umfassen periphere Polyneuropathien, daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch. Die Kombination mit Bendamustin führt darüber hinaus zu einer massiven Verminderung vermehrungsfähiger T-Lymphozyten [46, 47], sodass bei einer weiterführenden Therapie mit CAR-T-Zellen Probleme bei der Herstellung auftreten können und daher der Einsatz von Bendamustin sorgfältig abgewogen werden sollte, um den Erfolg der Folgetherapien nicht zu gefährden [4, 48]. In der Zulassungsstudie L-MIND für Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid lag das mediane Gesamtüberleben bei 33,5 Monaten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich um ein gemischtes Patientenkollektiv handelte, das vom ersten bis jenseits des dritten Rezidivs reichte und Patienten mit einer Remissionsdauer <3 Monate vollständig und Patienten mit einer Remissionsdauer <6 Monate auf die vorherige Therapie in einem Amendment ausgeschlossen wurden, was eine Unterrepräsentation refraktärer Patienten und eine Selektion von Patienten mit tendenziell günstiger Prognose zur Folge hat. Darüber hinaus zeigte sich bei Subgruppenanalysen, dass Patienten mit einer vorangegangenen Therapielinie einen Trend zu besseren Ergebnissen hatten als diejenigen mit ≥ 2 vorangegangenen Therapielinien (medianes progressionsfreies Überleben [Progression-Free Survival, PFS] 23,5 Monate vs. 7,6 Monate) [4].

Weitere Optionen für Patienten bei primär palliativer Therapiesituation sind ab der dritten Therapielinie eine erneute konventionelle Immunchemotherapie oder zielgerichtete Substanzen. Die antineoplastischen Therapien, die für die Behandlung der refraktären oder rezidierten Patienten angewendet und von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen werden, zeigen jedoch eine begrenzte Wirksamkeit und verfügen oftmals nicht über eine Zulassung für das Anwendungsgebiet [3, 18, 48, 49], wodurch die tatsächliche Verfügbarkeit dieser Wirkstoffe eingeschränkt ist. Doxorubicin zeigt, wie andere Anthrazykline auch, kumulative kardiotoxische Effekte, die sowohl akuter als auch chronischer Form sein können [50]. Für Etoposid wird eine kumulative Toxizität in Bezug auf sekundäre Leukämien diskutiert [51]. 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, 18].

Therapeutischer Bedarf

Das DLBCL ist eine aggressive lymphatische Erkrankung, bei der 30-45% der Patienten nicht auf die Therapie in der Erstlinie ansprechen oder nach Remission einen Rückfall erleiden [27, 30, 52]. Die Patienten mit r/r DLBCL besaßen bis zur Zulassung von Axi-Cel eine schlechte Prognose, da die Auswahl an weiteren Therapiemöglichkeiten begrenzt war und die ASCT als Standardtherapie in der Zweitlinie nur bei 10% der Patienten eine Heilung bewirkte [53]. Diesen besonderen Bedarf adressieren die deutschen Leitlinien und sehen die CAR-T-Zell-Therapie bereits als neuen Standard zur Behandlung hochdosisfähiger Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv in der Zweitlinie [3, 4].

Ein hoher therapeutischer Bedarf besteht somit ab der dritten Therapielinie für Patienten, die nicht bereits in der Zweitlinie eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben und für Patienten mit einem erneuten Rezidiv nach einer ASCT. Darüber hinaus können palliativ intendierte Therapien in der Zweitlinie auch eine kurative Therapieoption in der Drittlinie oder einer späteren Therapielinie ermöglichen. Gegenwärtig gibt es neben den CAR-T-Zelltherapien und den zwei Arten der HSCT keine weitere zugelassene Therapie mit kurativem Anspruch in der Drittlinie. Da für die meisten Patienten mit r/r DLBCL ab der dritten Therapielinie eine HSCT jedoch kein realistisches Behandlungsszenario darstellt, bzw. nur sehr wenige Patienten dafür infrage kommen, besteht hier ein sehr großer Bedarf an alternativen Therapiemöglichkeiten, die auf eine Heilung abzielen. Die Patienten in dieser Therapielinie wurden bis zur Zulassung der CAR-T-Zelltherapien häufig mit einem palliativen Therapiekonzept behandelt. Mit den neueren Therapieoptionen Polatumumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder der Kombination Tafasitamab und Lenalidomid stehen Patienten zwei neuere Therapieansätze zu Verfügung, die die Prognose der Patienten in der Drittlinie zwar verbessern, allerdings ebenfalls, wie die konventionellen Immunchemotherapien, in primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) eingesetzt werden.

Mit einer kurativen Therapieoption sind neben Axi-Cel als weitere CAR-T-Zelltherapien Tisa-Cel und Liso-Cel zur Behandlung des r/r DLBCL ab der dritten Therapielinie zugelassen. Die Zulassungen von Axi-Cel und Liso-Cel umfassen im Gegensatz zu Tisa-Cel auch die Behandlung von Patienten mit PMBCL sowie mit TFL nach Rezidiv oder refraktärem Krankheitsverlauf nach mindestens zwei vorherigen Therapien. Bei der patientenindividuellen Indikationsstellung muss somit auch der jeweilige Zulassungsstatus berücksichtigt werden. Während Liso-Cel seit der 2022 erfolgten Zulassung im Bereich der CAR-T-Zelltherapien bereits einen zweistelligen Marktanteil aufweist, liegt für Axi-Cel und Tisa-Cel zudem auch schon umfangreiche Evidenz aus der Versorgung vor [54]. Insbesondere die Ergebnisse aus Registerstudien, die unter anderem in Deutschland und Frankreich durchgeführt wurden und eine vergleichende Bewertung von Axi-Cel und Tisa-Cel ermöglichen, weisen auf Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der beiden Therapien hin. Für Axi-Cel konnte in der Versorgungspraxis ab der dritten oder weiteren Behandlungslinie eine bessere Tumorkontrolle und höhere Wirksamkeit beobachtet werden, während beispielsweise neurologische Ereignisse bei der Anwendung von Tisa-Cel seltener auftraten [55, 56]. Die Verfügbarkeit mehrerer Alternativen mit kurativer Intention ermöglicht eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes des Patienten. Je nach Therapiesituation kann der therapeutische Bedarf von den unterschiedlichen CAR-T-Zelltherapien gezielt adressiert werden.

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 initialen 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 [57]. Dieser Beschluss war vom G-BA befristet worden, da zum damaligen Zeitpunkt die Behandlung mit Axi-Cel einen neuartigen Therapieansatz darstellte, „dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potenziellen Heilung der Patienten, [...] nicht vollumfänglich beurteilt werden können“ [57].

Mit dem vorliegenden Dossier werden, wie bereits mit der Wiedereinreichung 2022, erneut die Ergebnisse der 5-Jahres-Daten der Studie ZUMA-1 eingereicht, die das langfristige Überleben der Patienten bestätigen. 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 nicht erreichte 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 aufgrund ihrer Erkrankung zu versterben. Darüber hinaus bestätigen nach der Zulassung erhobene Daten aus der Versorgungspraxis die Ergebnisse der klinischen Studie (siehe auch Modul 4A) [55, 56, 58, 59].

Aus Registerstudien liegt mittlerweile auch vergleichende Evidenz gegenüber einer CAR-T-Therapie mit Tisa-Cel vor, die darauf hinweist, dass bei einer Behandlung mit Axi-Cel häufiger eine dauerhafte Remission erreicht werden und somit bei vielen Patienten eine individuelle Therapieentscheidung für Axi-Cel den therapeutischen Bedarf besser adressieren kann. Ein weiterer Vorteil von Axi-Cel ist die schnelle Herstellung und Verfügbarkeit im europäischen Versorgungskontext. Die Zeit von der Leukapherese bis zur Axi-Cel-Infusion beträgt nach einer Auswertung des EBMT von 2.432 Patienten nur noch 19 Tage [60]. Dies ist insbesondere von großer Relevanz für die Patienten, da eine kürzere Zeit zwischen Leukapherese und Infusion mit einer besseren Wirksamkeit assoziiert ist [61]. 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, 4].

Ein großer Vorteil der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber anderen Therapien, mit Ausnahme der weiteren CAR-T-Zelltherapien, besteht darin, dass es einmalig infundiert wird, während die Gabe von Chemotherapeutika mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden ist. Daraus ergibt sich eine insgesamt größere Gesamtbelastung durch die Behandlung selbst, weil viele Chemotherapeutika eine hohe Toxizität aufweisen. Auch die Axi-Cel-Behandlung kann mit einer nicht unerheblichen Belastung der Patienten verbunden sein, die aber vergleichsweise von kurzer Dauer ist und durch die engmaschige Betreuung der Patienten in spezialisierten Zentren gut kontrolliert werden kann [40, 62].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, für welche bis zur Zulassung der CAR-T-Zelltherapien in der Regel kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand und bei denen die zuvor eingesetzten Chemotherapien in der Regel nur begrenzt wirksam sind, die Prognose dramatisch verbessert hat. Die 5-Jahres-Daten der Studie ZUMA-1 belegen

die Chance auf eine potenzielle Heilung der Patienten, gegenüber einem in der Regel tödlichen Krankheitsverlauf. Neuere Therapieansätze wie Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder die Kombination Tafasitamab und Lenalidomid werden, wie die konventionellen Immunchemotherapien, hingegen in primär palliativer Therapieintention eingesetzt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel aus der Studie ZUMA-1 werden auch von einer breiten Evidenz aus der Versorgungsrealität bestätigt, die darüber hinaus auch deutliche Unterschiede gegenüber anderen CAR-T-Zelltherapien aufzeigt und die besondere Wirksamkeit von Axi-Cel unterstreicht.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das r/r DLBCL ist eine aggressive onkologische Erkrankung, bei der das mediane Überleben weniger als ein Jahr beträgt [23, 63]. Die Orphanet-Berichtsreihe gibt auf Basis der Mittelwerte europäischer Daten für das DLBCL eine geschätzte Prävalenz von 43 pro 100.000 Personen an [64]. 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) [65]. Auch in diesem Bericht wurden Zahlen zu „diffusen B-Zell-Lymphomen“ angegeben, die innerhalb

dieser Gruppe herangezogenen Codes nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie, 3. Ausgabe (International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition, ICD-O-3-Codes) können jedoch alle dem DLBCL bzw. zugehörigen Subtypen zugeordnet werden, darunter auch das PMBCL [66]. Während die angegebene rohe Inzidenzrate 3,81 pro 100.000 Personen beträgt, wurde für Zentraleuropa eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 4,68 pro 100.000 Personen berichtet. Unter Anwendung der altersstandardisierten Rate auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Personen (Stand: 31. Dezember 2021) lässt sich eine jährliche Inzidenz für das DLBCL und das PMBCL in Deutschland von 3.895 berechnen [66, 67].

Vergleichsweise höhere Inzidenzraten wurden von Smith et al. 2015 aus dem Haematological Malignancy Research Network (HMRN) in Großbritannien veröffentlicht [68]. 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 alterdstandardisierte 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 [69]). Unter Anwendung der Inzidenzrate von 6,60 pro 100.000 Personen auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Personen lässt sich eine Inzidenz für das DLBCL und das PMBCL in Deutschland von 5.494 berechnen [66, 67]. 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 aufzeigt [69].

Die Krebsregister von Nordrhein-Westfalen (NRW), 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 [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, ICD-10]-Code C83.3) und PMBCL-Entität (ICD-10-Code C85.2) [70-73]. Auf Basis dieser Register lassen sich unter der Verwendung der aktuellsten verfügbaren Berichtsjahre sowie unter Einbezug der deutschen Gesamtbevölkerung von 83.237.124 (Stand 31. Dezember 2021) für DLBCL 3.371-4.453 und respektive für PMBCL 42–208 Neuerkrankungen jährlich berechnen. Insgesamt beläuft sich somit die Gesamtinzidenz für das DLBCL und das PMBCL auf 3.413-4.495 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 ^a	Anzahl
Landeskrebsregister NRW [72]	2019	DLBCL	4,6	3.829 ^b
		PMBCL	0,25	208 ^b
		DLBCL + PMBCL		4.037
Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen [73]	2019	DLBCL	4,05	3.371 ^b
		PMBCL	0,05	42 ^b
		DLBCL + PMBCL		3.413
Bremer Krebsregister [70]	2019	DLBCL	5,05	4.203 ^b
		PMBCL	0,25	208 ^b
		DLBCL + PMBCL		4.412
Hamburgisches Krebsregister [71]	2019	DLBCL	5,35	4.453 ^b
		PMBCL	0,05	42 ^b
		DLBCL + PMBCL	-	4.495

a: Altersstandardisiert für Europa
b: Unter Anwendung der Inzidenzrate auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Personen (Stand: 31. Dezember 2021) [67]
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 30.830 von 30.948 Krankenhauspatienten mit einer Diagnose nach ICD-10-Code C83.3 18 Jahre oder älter waren [74]. Demnach wird angenommen, dass 99,6% 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 95,4% 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 99,6% für das DLBCL auf die Gesamtinzidenz angewandt. Dabei ergibt sich eine Anzahl von jährlich 3.400-4.478 erwachsenen Patienten, die an einem DLBCL oder PMBCL erkrankten. 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 ^a	83.237.124		[67]
Inzidenz	Min	Max	[70-73]
DLBCL	4,05 pro 100.000	5,35 pro 100.000	
PMBCL	0,05 pro 100.000	0,25 pro 100.000	
Anzahl Neuerkrankungen insgesamt	3.413-4.495		[66]
Anteil erwachsene Patienten	99,6%		[74]
Erwachsene Patienten mit DLBCL oder PMBCL	3.400-4.478		[66]
a: Stand 31.12.2021 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 [75]. Daher liegen keine Daten hinsichtlich der Veränderung der Prävalenz des aggressiven NHL-Subtyps DLBCL in Deutschland vor. Weitere publizierte Angaben zur Entwicklung der Patientenzahlen für NHL lassen sich aufgrund der zum Teil vorhandenen Heterogenität nicht auf alle Subtypen gleichermaßen anwenden. Insgesamt kann jedoch von einer Zunahme der Inzidenz ausgegangen werden.

Anhand der Daten zur Inzidenz der letzten Jahre aus den Krebsregistern NRW, Niedersachsen, Bremen und Hamburg lässt sich durch lineare Extrapolation die Inzidenzrate für die nächsten fünf Jahre schätzen. 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 dem Jahr 2019 (siehe Tabelle 3-2) ist ersichtlich, dass in der Zielpopulation (DLBCL+PMBCL) bei durchschnittlich 3,05% 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 2024-2028 für die Gesamtpopulation der Patienten (DLBCL+PMBCL) berechnet (siehe Tabelle 3-4):

Tabelle 3-4: Inzidenz des DLBCL+PMBCL in Deutschland 2024 bis 2028

Jahr	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 ^a	Altersstandardisierte Inzidenzrate DLBCL je 100.000 Personen ^b	Inzidenz DLBCL (Fallzahl) ^b	Inzidenz DLBCL+PMBCL (Fallzahl) ^{b, c}
2024	83.682	5,5	4.603	4.748
2025	83.674	5,6	4.686	4.833
2026	83.631	5,7	4.767	4.917
2027	83.575	5,8	4.847	4.999
2028	83.508	5,9	4.927	5.082

a: 14. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G2-L2-W2 [76]
b: Eigene Berechnung unter Annahme einer steigenden Inzidenz
c: Annahme, dass bei 3,05% 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 [23]. Es wird angenommen, dass eine erhöhte Inzidenz zu einer ebenso erhöhten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation führt, da die prozentualen Verhältnisse für das Versagen der Erstlinientherapie unverändert bleiben.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Axicabtagen-Ciloleucel	490-1.816	432-1.599
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 [77]. Gemäß der Leitlinie der DGHO werden Patienten mit PMBCL häufig mit den gleichen Protokollen behandelt, wie Patienten mit DLBCL [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 zu bewertende Anwendungsgebiet von Axi-Cel für erwachsene Patienten keine weitere Altersbeschränkung vor, was auch in der DGHO-Leitlinie entsprechend vermerkt ist [3, 77]. Zudem wird die Entscheidung, einem Patienten verfügbare (Standard-)Therapien alleine aufgrund seines Alters vorzuenthalten, kritisch gesehen, zumal gerade bei verstorbenen Patienten mit DLBCL bzw. NHL >80 Jahre die Todesursache überwiegend mit einer Progression des Lymphoms in Verbindung steht, was mehr auf eine unzureichende Versorgung dieser Patienten als auf eine zu intensive Therapie hinweist [29, 78, 79]. 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 3.400–4.478 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 Erstlinientherapie

Gemäß nationaler und internationalen Leitlinien zur Behandlung des DLBCL ist eine Behandlung mit R-CHOP-Schema Standardtherapie in der Erstlinie [3, 4, 18, 80]. Derzeit werden somit zwischen 55% und 70% der DLBCL-Patienten im Zuge ihrer Erstlinientherapie geheilt [1, 80]. Bei 30-45% der Patienten kommt es jedoch zu einem Rezidiv oder Refraktärität. Angewandt auf eine Inzidenz von 3.400-4.478 ergeben sich daraus 1.020-2.015 erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach Erstlinientherapie.

Für sehr alte Patienten in einem Alter von >80 Jahren werden in den deutschen Leitlinien 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, 4]. 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 [79, 81-83]. 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 [84]. 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 [78, 79, 85-88].

In den deutschen Leitlinien 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, 4]. Evidenz zur Wirksamkeit dieser alternativen Therapien in dieser Patientenpopulation ist jedoch nur begrenzt verfügbar [83]. 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 [89]. 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 [90]. Ergebnisse einer Phase II-Studie mit R-miniCHOP bei Patienten mit DLBCL in einem Alter >80 Jahre deuten darauf hin, dass die Raten bezüglich Refraktärität und Rezidiven nicht wesentlich von der hier herangezogenen Spanne für eine Erstlinientherapie mit R-CHOP abweichen: 17% der Patienten wiesen nur ein partielles Ansprechen, eine stabile Erkrankung oder eine Progression der Erkrankung auf, 21% erlitten ein Rezidiv oder starben [29].

Weiterhin geht aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 hervor, dass der Anteil der erwachsenen Patienten mit DLBCL, die ≥ 80 Jahre alt sind, 24,3% (und 13,2% für PMBCL) beträgt [66, 74]. Insbesondere aufgrund der begrenzten Datenlage für diese Patientengruppe, auf deren Basis keine belastbaren Annahmen zur Wirksamkeit einer Erstlinientherapie getroffen werden

können, und ihrem geringen Anteil an der Zielpopulation wird darauf verzichtet, diese Patientengruppe gesondert zu betrachten.

Um die Sterblichkeit der Patienten während bzw. nach der Erstlinientherapie und vor Beginn einer Zweitlinientherapie zu berücksichtigen, wird hierzu in einer Näherung das Gesamtüberleben einer Studie zur Dosisintensivierung von R-CHOP mit insgesamt 1.080 zuvor unbehandelten Patienten mit DLBCL im Alter von 19-88 Jahren herangezogen [91]. Über beide Studienarme hinweg betrug das Gesamtüberleben nach zwei Jahren 80,8-82,7%. Wird die Überlebensrate auf 1.020-2.015 erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach Erstlinientherapie übertragen, ergeben sich noch 824-1.666 Patienten.

Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Zweitlinientherapie

Patienten, die für eine Hochdosistherapie (HDT) infrage kommen

Bis zur Zulassung der CAR-T-Zellen galt bei älteren Patienten ohne therapielimitierende Komorbiditäten eine Induktions-Chemotherapie gefolgt von einer HDT mit ASCT als Standardtherapie in der Zweitlinie. In den aktuellen deutschen Leitlinien wird diese Therapie nur noch empfohlen, sofern das Rezidiv spät auftritt (>12 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie). Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung und kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv wird hingegen eine CAR-T-Zelltherapie empfohlen [3, 4]. 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. Der Anteil an Patienten, die eine alloSCT erhalten, wird daher als gering eingeschätzt.

Die Entscheidung, ob eine HDT durchgeführt werden kann, ist neben dem biologischen Alter und vorhandenen Komorbiditäten abhängig von der generellen Fitness und dem physiologischen Alter des Patienten und daher vom behandelnden Arzt individuell zu treffen. Folglich lassen sich kaum belastbare Daten hierzu finden. Schätzungen bewegen sich in einem Bereich von etwa 50% der Patienten, die für eine ASCT als Zweitlinientherapie geeignet sind [52, 53, 92]. Allerdings zeigt eine im Jahr 2002 initiierte prospektive Beobachtungsstudie, die neu-diagnostizierte Patienten mit DLBCL und PMBCL über ihren gesamten Behandlungsverlauf betrachtete, dass der Anteil an Patienten, die aufgrund ihres physiologischen Alters und allgemeiner Fitness für eine HDT grundsätzlich infrage kommen und daher eine aggressive Induktions-Chemotherapie beginnen, mit 88,4% durchaus höher liegen kann [93].

Da sowohl die Entscheidung, ob ein Patient für eine HDT geeignet ist, als auch die Entscheidung zwischen der Durchführung einer ASCT oder einer alloSCT patientenindividuell zu treffen ist und sich zu diesen Aspekten kaum konkrete Daten finden lassen, wird die Annahme getroffen, dass eine Spanne von 50-60% der Patienten für eine HDT infrage kommt. Angewendet auf eine Zahl von 824-1.666 Patienten ergibt sich somit eine Spanne von 412-1.000 Patienten.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Zulassung von Axi-Cel ab der zweiten Therapielinie und die Empfehlung der S3-Leitlinien zur Durchführung einer CAR-T-Zelltherapie bei frühem Rezidiv in der Zweitlinie zu einer Verschiebung der Versorgungsanteile führen wird. Der Anteil an Patienten, der nach Versagen der Erstlinientherapie in Zukunft eine CAR-T-Zelltherapie erhalten wird, ist zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht zu quantifizieren und kann bei der Herleitung der Patientenzahlen dementsprechend nicht abgebildet werden. Es ist anzunehmen, dass der Einsatz von Axi-Cel in der Zweitlinie dazu führt, dass zum einen weniger Patienten eine ASCT erhalten werden und zum anderen entsprechend weniger Patienten in der dritten Therapielinie mit Axi-Cel behandelt werden.

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 [63]. 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 [94]. 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 (77,9%). Wird eine Spanne von 50,7-53,5% auf 412-1.000 Patienten übertragen, die für eine ASCT infrage kommen, so erhalten davon nur 209-535 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 [95]. 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 [96]. 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). Wird entsprechend einer Spanne von 38,4-49,0% auf 209-535 Patienten angewendet, die eine ASCT als Zweitlinientherapie erhalten, so ergeben sich 80-262 Patienten mit DLBCL oder PMBCL, die nach einer ASCT in der Zweitlinie eine Progression der Erkrankung bzw. ein Rezidiv erleiden.

Patienten, die für eine ASCT infrage kommen, die aber unzureichend auf eine Induktionstherapie ansprechen

Wie oben beschrieben geht aus Ergebnissen der Studien CORAL und NCIC-CTG LY.12 hervor, dass nur 50,7-53,5% der Patienten, für die eine ASCT infrage kommen und die eine Induktionstherapie erhalten, erfolgreich transplantiert werden [63, 94]. Entsprechend werden 46,5-49,3% dieser Patienten nicht erfolgreich transplantiert, was sich bezogen auf 412-1.000 Patienten, für die eine ASCT infrage kommt, in eine Patientenzahl von 192-493 umsetzen lässt.

Den Daten dieser Studien lässt sich zudem entnehmen, dass bei 77,9-83,7% der Patienten, die nicht erfolgreich transplantiert wurden, ein Progress der Erkrankung oder unzureichendes Ansprechen auf die Induktionstherapie ursächlich waren. In der Studie NCIC-CTG LY.12 konnte demnach bei insgesamt 289 Patienten keine ASCT durchgeführt werden. Bei 232 dieser Patienten war der Grund eine Progression oder ein ungenügendes Ansprechen auf die Induktionstherapie (n=200) oder ein Progress beim Versuch der ASCT (n=32), was einem Anteil von 77,9% entspricht. In der Studie CORAL konnte bei insgesamt 170 von 203 Patienten (83,7%) aufgrund eines Therapieversagens auf R-DHAP/ICE eine ASCT nicht durchgeführt werden. Weitere Gründe dafür, dass eine ASCT nicht durchgeführt werden konnte, waren u. a. Toxizität der Behandlung und, im Falle der NCIC-CTG LY.12-Studie, unzureichende Stammzellengewinnung und Tod.

Somit wird angenommen, dass von 192-493 Patienten, die nicht erfolgreich transplantiert werden, 149-413 Patienten refraktär auf ihre Zweitlinientherapie sind.

Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen, mit Rezidiv oder Refraktärität nach Zweitlinientherapie

Etwa 40-50% der Patienten sind nach dem Versagen der Erstlinientherapie aufgrund von Alter, Komorbiditäten und genereller Fitness nicht für eine HDT mit ASCT geeignet. Angewendet auf eine Zahl von 824-1.666 Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, ergibt sich somit eine Spanne von 330-833 Patienten, die nicht für eine HDT mit ASCT infrage kommen. Stattdessen wird für diese Patientengruppe in palliativer Intention eine Therapie mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab und Lenalidomid oder eine konventionellen Immunchemotherapie oder zielgerichtete Substanzen oder einer Bestrahlung angeboten werden [4]. Im Rahmen einer Immunchemotherapie können neben dem R-GemOx-Regime auch intensivere Chemotherapie-Regime wie das R-DHAP- oder R-ICE-Protokoll eingesetzt werden.

Evidenz für das Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie kann an dieser Stelle nur näherungsweise mit entsprechend größerer Unsicherheit hergeleitet werden, insbesondere können auch die möglichen Auswirkungen der neueren Therapien mit Polatuzumab Vedotin

und Tafasitamab auf den deutschen Versorgungskontext noch nicht abgebildet werden. Ergebnissen der CORAL-Studie kann entnommen werden, dass von Patienten, die für eine HDT infrage 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 [30]. Für diese Raten wird die Annahme getroffen, dass sich diese auch auf Patienten übertragen lassen, die nicht für eine HDT infrage 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 [97]. In der untersuchten Patientenpopulation waren auch Patienten eingeschlossen, die sich bereits mehr als einer vorangegangenen Therapie unterzogen hatten, 82,8% der Patienten hatten jedoch nur eine Vortherapie.

Gnaoui et al. berichten über die Wirksamkeit von R-GemOx bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom, die für eine Hochdosistherapie mit ASCT nicht infrage kamen [98]. 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.

Wird aus den oben genannten Raten eine Spanne von 25,0-58,0% gebildet, so lässt sich ausgehend von 330-833 Patienten mit DLBCL oder PMBCL, die nicht für eine HDT infrage kommen, eine Patientenzahl von 82-483 berechnen, die nach Zweitlinientherapie refraktär sind oder ein Rezidiv entwickeln.

Insgesamt ergeben sich somit in der Summe 312-1.158 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 Zweitlinientherapie

#	Parameter	Anteil/ Operation	Anzahl Patienten	Quelle
Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Erstlinientherapie				
1	Erwachsene Patienten mit DLBCL oder PMBCL	-	3.400-4.478	Tabelle 3-3
2	Refraktär oder Rezidiv nach Erstlinientherapie	30,0-45,0%	1.020-2.015	[1, 66, 80]
3	Berücksichtigung Gesamtüberleben	80,8-82,7%	824-1.666	[66, 91]
Anzahl erwachsener Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Zweitlinientherapie				
4	Anteil an #3, die für eine HDT infrage kommen	50-60%	412-1.000	[66, 67]
5	Anteil an #4: Transplantiert	50,7-53,5%	209-535	[63, 66, 94]
6	Rezidiv oder Progression der Erkrankung	38,4-49,0%	80-262	[66, 95, 96]
7	Anteil an #4: Nicht transplantiert	46,5-49,3%	192-493	[63, 66, 94]
8	Refraktär nach Induktionstherapie	77,9-83,7%	149-413	[63, 66, 94]
9	Anteil an #3, die nicht für eine HDT infrage kommen	40-50%	330-833	[66, 67]
10	Refraktär oder Rezidiv	25,0-58,0%	82-483	[30, 66, 98]
11	Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinientherapie	Σ #6, 8, 10	312-1.158	[66]
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; 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 rezidiertes DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr Therapielinien gibt es keine Standardtherapie. Patienten, die für eine ASCT oder alloSCT bzw. eine CAR-T-Zell-Therapie nicht infrage kommen oder diese Möglichkeiten bereits ausgeschöpft sind, werden mit palliativer Intention behandelt [3, 4].

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) [63]. Umgesetzt auf 149-413 Patienten, die nicht erfolgreich transplantiert werden und refraktär auf die Induktionstherapie sind, sowie auf 82-483 Patienten, die für eine ASCT nicht infrage kommen und nach Zweitlinientherapie refraktär sind oder ein Rezidiv entwickeln, lässt sich eine Anzahl von insgesamt 127-490 Patienten mit DLBCL oder PMBCL berechnen, die nach Versagen auf eine Zweitlinientherapie ohne ASCT auch auf eine Drittlinientherapie 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 Drittlinientherapie zeigten [99]. Angewandt auf 80-262 Patienten, die nach einer ASCT in

der Zweitlinie eine Progression der Erkrankung bzw. ein Rezidiv erlitten, ergeben sich 46-150 Patienten mit DLBCL oder PMBCL, die nach Versagen auf eine Zweitlinientherapie mit ASCT auch auf eine Drittlinientherapie 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 14-45 Patienten entspricht [99]. Auf Basis von Daten aus dem CIBMTR berichten Fenske et al. zur Wirksamkeit der alloSCT bei Patienten mit DLBCL nach Rezidiv auf ASCT [100]. Aus den Zahlen geht eine Rate von 40,0% für ein Rezidiv bzw. eine Progression der Erkrankung nach fünf Jahren hervor. Bezogen auf die 14-45 Patienten, die nach einer ASCT in der Zweitlinie eine alloSCT erhalten, lassen sich somit 6-18 Patienten mit DLBCL oder PMBCL berechnen, die nach Versagen auf eine Zweitlinientherapie mit ASCT auch auf eine alloSCT in der dritten Therapielinie versagen.

Insgesamt ergeben sich somit in der Summe 178-658 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 Drittlinientherapie

#	Parameter	Anteil/ Operation	Anzahl Patienten	Quelle	
1	Patienten, die für eine ASCT infrage kommen	-	412-1.000	Tabelle 3-6	
2	Nicht transplantiert	46,5-49,3%	192-493		
3	Refraktär nach Induktionstherapie	77,9-83,7%	149-413		
4	Patienten, die nicht für eine ASCT infrage kommen	-	330-833		
5	Refraktär oder Rezidiv	25-58,0%	82-483		
6	Nicht-transplantierte Patienten	\sum #3, 5	232-896	[66]	
7	Refraktär nach Drittlinientherapie	54,7%	127-490	[63, 66]	
8	Patienten, die für eine ASCT infrage kommen	-	412-1.000	Tabelle 3-6	
9	Transplantiert	50,7-53,5%	209-535		
10	Rezidiv oder Progression der Erkrankung	38,4-49,0%	80-262		
11	Refraktär nach Drittlinientherapie	57,3%	46-150		[66, 99]
12	Anteil an #10 mit alloSCT nach Rezidiv	17,3%	14-45		[66, 99]
13	Rezidiv oder Progression der Erkrankung	40,0%	6-18	[66, 100]	
14	Refraktär oder Rezidiv nach Drittlinientherapie	\sum #7, 11, 13	178-658	[66]	
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, ist davon auszugehen, dass die hier hergeleiteten Patientenzahlen eine Unterschätzung darstellen.

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

Werden die hergeleiteten Anzahlen der Patienten mit DLBCL und PMBCL mit Versagen auf Zweitlinien- sowie auf Drittlinientherapie addiert, so ergibt sich eine Zielpopulation von schätzungsweise 490-1.816 Patienten.

Im Jahr 2021 waren 73.294.000 Personen gesetzlich krankenversichert. Dies entspricht unter Annahme einer Gesamtbevölkerung von 83.237.124 Personen in Deutschland (Stand 31. Dezember 2021) einem Anteil von 88,1% [67, 101]. Wird dieser Anteil auf die ermittelte Zielpopulation angewendet, ergibt sich eine Spanne von 432-1.599 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 Zweitlinientherapie	-	312-1.158	Tabelle 3-6
2	Refraktär oder Rezidiv nach Drittlinientherapie	-	178-658	Tabelle 3-7
3	Zielpopulation	\sum #1, 2	490-1.816	[66]
4	Anteil GKV-Versicherte	88,1%	432-1.599	[66, 67, 101]
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	432-1.599
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 Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, 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*. 2018;50(1):74-87.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 29.03.2023]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
5. 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.
6. 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.
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. Oschlies I, Klapper W. Maligne Lymphome im Kindes- und Jugendalter: Praktisches Wissen für den diagnostischen Alltag. *Pathologe*. 2014;35(4):383-95.
9. Federico M, Caballero Barrigon MD, Marcheselli L, Tarantino V, Manni M, Sarkozy C, et al. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol*. 2018;5(8):e359-e67.
10. Link BK, Maurer MJ, Nowakowski GS, Ansell SM, Macon WR, Syrbu SI, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era:

- a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3272-8.
11. Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk Factors and Outcomes for Patients With Follicular Lymphoma Who Had Histologic Transformation After Response to First-Line Immunochemotherapy in the PRIMA Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2575-82.
 12. Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, Dawson KL, Hainsworth J, Flowers CR, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study (NLCS). *Blood.* 2015;126(7):851-7.
 13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL. 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Folikulaeres_Lymphom/L_L_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer.* 2018;124(24):4622-32.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.

24. 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.
25. 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.
26. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2014;9(3):273-83.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(2):155-65.
32. Salles G, Długosz-Danecka M, Ghesquières H, Jurczak W. Tafasitamab for the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2021;21(4):455-63.
33. Salles G, Duell J, Barca EG, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology.* 2020;21(7):978-88.
34. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel); Stand : Oktober 2022.
35. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® Infusionsdispersion (Lisocabtagen maraleucel). Stand: April 2023.
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 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_DLBCCL_D-530_TrG.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.05.2023]
38. 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/40-268-6796/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_TrG.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): 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. [Zugriff am: 29.03.2023]
40. Hopfinger G, Jager U, Worel N. CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope. *Hemasphere*. 2019;3(2):e185.
41. 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.
42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, akut. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-akut/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 29.03.2023]
43. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/graft-versus-host-erkrankung-chronisch/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 29.03.2023]
44. Roche Registration GmbH. Fachinformation Polivy® (Polatuzumab Vedotin). Stand: Mai 2022.
45. Incyte Biosciences Distribution B. V. Fachinformation MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Polatuzumab Vedotin). Stand: März 2022.
46. Gaiolla R, Hartley S, Beech A, Knight H, Smith D, Bishton M, et al. Extended follow-up of CD4(+) T cell recovery kinetics in a large cohort of patients with B-cell lymphoproliferative disease treated with rituximab-bendamustine. *Hematol Oncol*. 2021;39(1):137-40.
47. Martínez-Calle N, Hartley S, Ahearne M, Kasenda B, Beech A, Knight H, et al. Kinetics of T-cell subset reconstitution following treatment with bendamustine and rituximab for low-grade lymphoproliferative disease: a population-based analysis. *Br J Haematol*. 2019;184(6):957-68.

48. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas - Version 2. 2023.
49. 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.
50. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Kardiotoxizität onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(10):161-8.
51. 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.
52. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(9):842-58.
53. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book.* 2011;2011(1):498-505.
54. IQVIA. Hospital Regionaldaten CAR-T Cell Markt 01-2021 bis 03-2023.
55. 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.
56. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nature Medicine.* 2022;28(10):2145-54.
57. 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. [Zugriff am: 29.03.2023]
58. 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).
59. Locke FL, Jacobson C., Ma L, Dong H, Hu Z-H, Siddiqi T, et al. Real-World Outcomes of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma (LBCL): Impact of Age and Specific Organ Dysfunction. 63rd American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 12; Atlanta2021.
60. van de Wiel L, Tsang J, Vunnum S, Mazzoni L, Spooner C, Smith HW, et al. Commercial Manufacturing Experience of Axicabtagene Ciloleucel - Delivery in Europe: From the First 2 Years to the Latest 2 Years. 2023.
61. Locke FL, Hu Z-H, Siddiqi T, Jacobsen CA, Nikiforow S, Ahmed S, et al. Real-world Impact of Time From Leukapheresis to Infusion (Vein-to-Vein Time) in Patients With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma Treated With Axicabtagene Ciloleucel. 2022.
62. 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.
63. 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.
64. Orphanet. Orphanet Berichtsreihe - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Nummer 2 : Krankheiten sortiert nach absteigender Prävalenz, Inzidenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle. Januar 2022. Verfügbar unter: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_absteigender_Pravalenz_oder_Falle.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
65. 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.
66. Gilead Sciences GmbH. Excel Berechnung der Patientenzahlen. 2023.
67. Destatis. Bevölkerungsstand. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>. [Zugriff am: 29.03.2023]
68. 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.
69. 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.
70. Bremer Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen im Zeitverlauf (Datenstand: 15.08.2022). 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/timeline>. [Zugriff am: 03.03.2023]
71. Hamburgisches Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg im Zeitverlauf (Datenstand: 01.07.2022). 2023. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/timeline/>. [Zugriff am: 03.03.2023]
72. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen im Zeitverlauf (Datenstand: 18.02.2022). 2023. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>. [Zugriff am: 03.03.2023]
73. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen im Zeitverlauf (Datenstand: 04.10.2022). 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>. [Zugriff am: 03.03.2023]
74. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2021. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publicationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>. [Zugriff am: 29.03.2023]
75. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publicationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=13797B6851C9B139181A308A48C732AE.internet101?blob=publicationFile. [Zugriff am: 29.03.2023]

76. Destatis. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung G2-L2-W2 (Basis 31.12.2018). 2022. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html;jsessionid=41368ACA7CA0893854F3420B83FBFDD7.live741. [Zugriff am: 10.10.2022]
77. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
78. 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.
79. van der Poel MWM, Mulder WJ, Ossenkoppele 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.
80. 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.
81. 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.
82. Varga C, Holcroft C, Kezouh A, Bucatel S, Johnson N, Petrogiannis-Haliotis T, et al. Comparison of outcomes among patients aged 80 and over and younger patients with diffuse large B-cell lymphoma: a population based study. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(3):533-7.
83. Morrison VA, Hamilton L, Ogonnaya 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.

91. 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.
92. 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.
93. Farooq U, Maurer MJ, Thompson CA, Thanarajasingam G, Inwards DJ, Micallef I, et al. Clinical heterogeneity of diffuse large B cell lymphoma following failure of front-line immunochemotherapy. *Br J Haematol*. 2017;179(1):50-60.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]

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 3-20 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 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Axi-Cel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien [1]. Im Beratungsgespräch am 10. März 2023 hat der G-BA verschiedene Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes definiert [2].

In der vorliegenden Therapiesituation können jedoch Therapien mit kurativer Intention als besonders zweckmäßig erachtet werden. Demnach unterscheidet auch die S3-Leitlinie nach Versagen der Erstlinientherapie eine Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Eine CAR-T-Zelltherapie kann dabei als neuer Standard bei Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden, die bei Patienten ab dem zweiten Rezidiv immer geprüft werden sollte [3]. Falls in der Zweitlinie eine CAR-T-Zelltherapie nicht erfolgt ist, soll diese bei Patienten mit primär kurativer Therapieintention demnach in der Drittlinie durchgeführt werden [4]. Neben Axi-Cel sind als weitere CAR-T-Zelltherapien Tisa-Cel und Liso-Cel zugelassen, die im vorliegenden AWG ebenfalls auf eine potenzielle Heilung abzielen (siehe Abschnitt 3.2.2). Ergänzend zu den CAR-T-Zelltherapien zählt die alloSCT 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 und soll erst nach erfolgter CAR-T- oder nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie angeboten werden [4].

In den folgenden Abschnitten werden die jährlichen Arzneimittelkosten, die bei einer Behandlung mit Axi-Cel sowie der zVT anfallen, dargestellt. Die Kosten der besonders zweckmäßigen CAR-T-Zelltherapien sowie der alloSCT werden dabei explizit ausgewiesen. Die Kosten der weiteren vom G-BA als zVT definierten palliativen, konventionellen Therapieoptionen sind als patientenindividuell unterschiedlich dargestellt. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zum Verbrauch und zu den Kosten der übrigen zVT-Optionen sind in der zugehörigen Excel-Tabelle aufgeführt [5]. Dabei werden alle vom G-BA benannten Therapieoptionen berücksichtigt, unabhängig von der Zulassung und ihrer klinischen Relevanz.

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	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Liso-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag
Allogene Stammzell- transplantation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag
Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe			
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel</p>			

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

Zu bewertendes Arzneimittel

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tisa-Cel

Tisa-Cel ist gemäß Fachinformation anzuwenden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie sowie zur Behandlung erwachsener Patienten r/r FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Tisa-Cel wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht [6].

Liso-Cel

Liso-Cel ist gemäß Fachinformation anzuwenden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL, PMBCL und folliculäres Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Liso-Cel wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht [7].

Allogene Stammzelltransplantation

Die alloSCT stellt eine Therapieoption bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach ASCT rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen, dar [8]. Zudem kommt die alloSCT für Patienten ab der zweiten Therapielinie infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko und ein niedriges Risiko für behandlungsbedingte Sterblichkeit bei alloSCT aufweisen und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. Außerdem kann die alloSCT anstelle einer ASCT eingesetzt werden, wenn es nicht gelingt, ausreichend hämatopoetische Zellen für eine ASCT zu gewinnen [8].

Bei der alloSCT handelt es sich um eine patientenindividuelle Therapie, bei der einmalig zuvor entnommene Stammzellen eines fremden Spenders infundiert werden.

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Der Behandlungsmodus der weiteren konventionellen, palliativen Therapieoptionen ist patientenindividuell unterschiedlich. Eine Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist der Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten zu entnehmen [5].

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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag
Liso-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag
Allogene Stammzell- transplantation	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag
Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe			
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel</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. Patienten-Gruppe	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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	1	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	1	Eine patienten-individuelle Infusion von 1 oder mehreren Infusionsbeuteln mit einer Zieldosis von 0,6 bis 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	Eine patienten-individuelle Infusion von 1 oder mehreren Infusionsbeuteln mit einer Zieldosis von 0,6 bis 6×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)
Liso-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	1	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen (Verhältnis 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten)	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 100×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen (Verhältnis 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten)

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)
			innerhalb eines Bereichs von 44×10^6 - 120×10^6 Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen à 4,6 ml	innerhalb eines Bereichs von 44×10^6 - 120×10^6 Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen à 4,6 ml
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	1	n. z.	n. z.
Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe				
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.			
<p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; ml: Milliliter; n. z.: Nicht zutreffend; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel</p>				

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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Axi-Cel wird dem Patienten als Einmalgabe verabreicht. Für die Herstellung von Axi-Cel werden dem Patienten zunächst körpereigene Leukozyten im Rahmen einer Zellapherese entnommen. Zur Herstellung von Axi-Cel werden die patientenindividuellen T-Zellen zunächst aktiviert und ex vivo mittels retroviraler Transduktion modifiziert, sodass sie letztendlich den CAR an der Zelloberfläche exprimieren. Der patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von

2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro Kilogramm (kg) Körpergewicht mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Eine Abweichung von der Zieldosis ist produktionsbedingt in einer Spanne von 1×10^6 - 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen pro kg Körpergewicht möglich. Eine Anpassung der Dosierung oder Konzentration durch den verabreichenden Arzt ist nicht vorgesehen [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tisa-Cel

Die Behandlung mit Tisa-Cel erfolgt patientenindividuell einmalig per Infusion. Es werden dabei gewichtsunabhängig $0,6-6 \times 10^8$ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen (1 oder mehrere Infusionsbeutel) infundiert [6].

Liso-Cel

Die Behandlung mit Liso-Cel erfolgt gemäß Fachinformation als Einmalgabe einer patientenspezifischen Infusion. Die Zieldosis beträgt 100×10^6 lebensfähige CAR-positiv T-Zellen, bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD8-positiven und CD4-positiven Zellkomponenten innerhalb eines Bereichs von $44-120 \times 10^6$ lebensfähiger CAR-positiv T-Zellen. Mehr als eine Durchstechflasche mit jeweils 4,6 ml der CD8-positiven Zellkomponente und/oder der CD4-positiven Zellkomponente können zur korrekten Dosierung notwendig sein [7].

Allogene Stammzelltransplantation

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

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Der Jahresverbrauch pro Patienten für die weiteren konventionellen, palliativen Therapieoptionen ist patientenindividuell unterschiedlich. Eine Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist der Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten zu entnehmen [5].

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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Axi-Cel	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tisa-Cel	265.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	265.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion
Liso-Cel	345.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	345.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion
Allogene Stammzelltransplantation	55.092,93 € bis 159.584,06 € für eine patientenindividuelle Infusion	55.092,93 € bis 159.584,06 € für eine patientenindividuelle Infusion
Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe		
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.	
Stand Lauer-Taxe: 01.März 2023		
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel		

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

Zu bewertendes Arzneimittel

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tisa-Cel

Der Preis für eine einmalige Behandlung mit Tisa-Cel (Kymriah[®]) beträgt 265.000,00 €. Der Großhandelszuschlag fällt nicht an, da Tisa-Cel nicht durch den Großhandel vertrieben wird. Der gesetzliche Herstellerrabatt und der gesetzliche Apothekenabschlag fallen bei Tisa-Cel nicht an. Zudem unterliegt Kymriah[®] in Deutschland nicht der Umsatzsteuerpflicht.

Liso-Cel

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

Allogene Stammzelltransplantation (alloSCT)

Da es sich bei der alloSCT um eine Krankenhausleistung handelt, erfolgt dessen Abrechnung über das Diagnosis Related Group (DRG)-Fallpauschalen-System [9]. Dabei hängt die Höhe der DRG-Fallpauschalen hauptsächlich von der Diagnose, dem Eingriff und dem Schweregrad der Erkrankung ab. Durch die Fallpauschale werden eine genau definierte Erkrankung und deren Behandlung in einer bestimmten Bandbreite der Verweildauer vergütet.

Zur Berechnung der Kosten in der vorliegenden Nutzenbewertung wird von einer mittleren Verweildauer ausgegangen. Zu berücksichtigen ist, dass für Patienten mit einer deutlich längeren bzw. kürzeren Verweildauer in der Regel Zu- oder Abschläge auf die Fallpauschalen erhoben werden. Zur Ermittlung der Fallpauschalen wurde der Fallpauschalenkatalog (FPK) 2023 herangezogen, Zusatzentgelte (ZE) wurden gemäß Anlage 2 des FPK berücksichtigt [9].

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

- Spende von Stammzellen: Die Leistung Z42Z „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ sind krankenhausesindividuelle Entgelte und sind nach § 6 Absatz 1 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes zu vereinbaren, soweit diese als Krankenhausleistung erbracht werden dürfen. Das Entgelt für die Leistung Z42Z liegt beispielsweise an der Charité - Universitätsmedizin Berlin bei 2.754,00 € [10] und wird im Folgenden als repräsentativer Wert herangezogen.
- Fremdbezug von Stammzellen: Ein ggf. notwendiger Fremdbezug von Stammzellen wird über das krankenhausesindividuelle Zusatzentgelt ZE2023-35.01 (Deutschland) bzw. ZE2023-35.02 (Europa) und ZE2023-35.03 (außerhalb Europa) abgebildet. Diese ZE liegen beispielsweise bei 12.581,00 € bzw. 19.067,00 € bzw. 32.371,00 €

Daraus ergibt sich insgesamt eine Kostenspanne für die Stammzellentnahme bzw. den Fremdbezug von Stammzellen von 2.754,00 € (Z42Z) bis 32.371,00 € (ZE2023-35.03) [10].

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

- Bundesbasisfallwert 2023: 4.000,71 € [11]
- Pflegeerlös/Tag 2021: 230,00 € [12]
- Berücksichtige DRG-Codes [9]:
 - A04B: Knochenmarktranspl. / Stammzelltransf., allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe best. Stammzellen od. Alt. <18 J., mit best. Entnahme od. Stammzellboost od. intensivmed. Komplexbeh. >2.058/-/P.
 - A04C: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, <18 J. od. GVHD Grad III/IV od. auß. b. Plasmozytom, mit Gabe best. Stammz. od. GVHD Grad III/IV od. HLA-versch., mit best. Entn. od. SZ-Boost od. m. intensivm. Komplexbeh. >1.764 / 1.932 / 2.760 P.
 - A04D: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern
 - A04E: Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom
- Berücksichtigte ZE [9]:
 - ZE162: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 31,25 €
 - ZE163: Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten: 66,56 €

Daraus ergibt sich insgesamt eine Kostenspanne für die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder die Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen von 55.092,93 € (A04E) bis 159.584,06 € (A04B) (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation

DRG	Kosten pro Fallpauschale	Mittlere Verweildauer	Pflegeerlös	Kosten Fallpauschale gesamt (mittlere Verweildauer)	Zuschlag gem. Anhang 1	Kosten Stammzellentnahme (Spanne)	Gesamtkosten (Spanne)
A04B	86.551,36 € ^a	57,8	40.630,45 € ^b	127.181,81 € ^c	31,25 € ^d	2.754,00 € ^e	129.967,06 €
						-	-
						32.371,00 € ^f	159.584,06 €
A04C	73.557,05 € ^g	53,5	36.013,04 € ^h	109.570,10 € ^c	66,56 € ^d	2.754,00 € ^e	112.390,66 €
						-	-
						32.371,00 € ^f	142.007,66 €
A04D	41.903,44 € ⁱ	38,5	17.335,43 € ^j	59.238,87 € ^c	-	2.754,00 € ^e	61.992,87 €
						-	-
						32.371,00 € ^f	91.609,87 €
A04E	36.910,55 € ^k	35,0	15.361,82 € ^l	52.272,37 € ^c	66,56 € ^d	2.754,00 € ^e	55.092,93 €
						-	-
						32.371,00 € ^f	84.709,93 €

Quellen: [9, 12] ; Berechnung der Fallpauschalen mit mittlerer Verweildauer inkl. Pflegeerlös und inkl. Zusatzentgelt Anhang 1: Basisfallwerte und Pflegeerlös gem. Bundesbasisfallwert 2023 [11].

a: Multiplikation der Bewertungsrelation (21,634) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.

b: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (3,0563) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.

c: Kosten Fallpauschale+Pflegeerlös bei einer mittleren Verweildauer.

d: Zusatzentgelte: ZE162 (31,25 €) bzw. ZE163 (66,56 €)

e: Z42Z "Stammzellentnahme bei Fremdspender"

f: ZE2023-35.03 „Fremdbezug von Stammzellen außerhalb Europa“

g: Multiplikation der Bewertungsrelation (18,386) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.

h: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (2,9267) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.

i: Multiplikation der Bewertungsrelation (10,474) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.

j: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,9577) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.

k: Multiplikation der Bewertungsrelation (9,226) mit dem Bundesbasisfallwert von 4.000,71 €.

l: Multiplikation des Pflegeentgeltwertes (230,00 €) mit der maßgeblichen Pflegeerlös-Bewertungsrelation (1,9083) und den Berechnungstagen (mittlere Verweildauer), ergibt sich der Pflegeerlös für die Aufenthaltsdauer.

DRG: Diagnosis Related Group

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Die Kosten für die weiteren konventionellen, palliativen Therapieoptionen sind patientenindividuell unterschiedlich. Eine Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist der Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten zu entnehmen [5].

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 3-15 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 3-15: 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	Hepatitis-B-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1
		Hepatitis-C-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1x vor Beginn der Behandlung	1
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	1x vor Beginn der Behandlung	1
		Lymphodepletion		

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

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	
		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>					
Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Hepatitis-B-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		Hepatitis-C-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		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	
Liso-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Hepatitis-B-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		Hepatitis-C-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		Lymphodepletion			

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
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	3	3
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	3	3
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	keine	n. z.	n. z.
Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe				
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.			
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; n. z.: Nicht zutreffend; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 [13, 14].

Zu bewertendes Arzneimittel

Gemäß Fachinformation muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Axi-Cel ein Screening auf das Hepatitis-B-Virus (HBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV) und das humane Immundefizienz-Virus (HIV) durchgeführt werden. Zudem ist vor der Administration von Axi-Cel eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erforderlich. Diese Chemotherapie zur

Lymphodepletion besteht aus einer dreitägigen intravenösen Chemotherapie mit Cyclophosphamid 500 mg/m² und Fludarabin 30 mg/m² und sollte am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Axi-Cel verabreicht werden [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Tisa-Cel

Gemäß Fachinformation ist vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Tisa-Cel ein Screening auf HBV, HCV und HIV zu erfolgen. Zudem ist vor der Administration von Tisa-Cel eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erforderlich. Diese Chemotherapie zur Lymphodepletion besteht aus einer dreitägigen intravenösen Chemotherapie mit Fludarabin 25 mg/m² und Cyclophosphamid 250 mg/m² und sollte 2 bis 6 Tage vor der Infusion von Tisa-Cel verabreicht werden [6].

Liso-Cel

Gemäß Fachinformation ist vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung von Liso-Cel ein Screening auf HBV, HCV und HIV zu erfolgen. Zudem ist vor der Administration von Liso-Cel eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erforderlich. Diese Chemotherapie zur Lymphodepletion besteht aus einer dreitägigen intravenösen Chemotherapie mit Cyclophosphamid 300 mg/m² und Fludarabin 30 mg/m² und sollte 2 bis 7 Tage vor der Infusion von Liso-Cel verabreicht werden [7].

Allogene Stammzelltransplantation

Bei der alloSCT handelt es sich um eine Krankenhausleistung, deren Abrechnung über das DRG-Fallpauschalen-System erfolgt. Die anfallenden Kosten werden in Tabelle 3-14 dargelegt.

Konventionelle, palliative Therapieoptionen

Die zusätzlich notwendigen G-KV-Leistungen für die weiteren konventionellen, palliativen Therapieoptionen sind patientenindividuell unterschiedlich. Eine Darstellung aller vom G-BA als zVT definierten Wirkstoffe ist der Excel-Tabelle zur Berechnung der Kosten zu entnehmen [5].

Sonstige GKV-Leistungen

Nach der Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechenbar [15]. Die GKV-Leistungen für Fludarabin und Cyclophosphamid wurden pro Gabe angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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)	100,00 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Hepatitis-C Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status und HIV-p24-Antigen-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
<i>Lymphodepletion Axi-Cel</i> Fludarabin 30 mg/m ² KOF Cyclophosphamid 500 mg/m ² KOF	207,76 € 19,07 €
<i>Lymphodepletion Tisa-Cel</i> Fludarabin 25 mg/m ² KOF Cyclophosphamid 250 mg/m ² KOF	103,88 € 12,19 €
<i>Lymphodepletion Liso-Cel</i> Fludarabin 30 mg/m ² KOF Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF	207,76 € 16,76 €
<i>Prämedikation Liso-Cel</i> Dimetinden 0,1 mg/kg	6,34 €
Stand der Lauer-Taxe: 01.03.2023 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der aktuell gültigen Fassung der Hilfstaxe kann ein Zuschlag von maximal 100 € für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung pro applikationsfertiger Zubereitung sowie von maximal 100 € für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit abgerechnet werden [15].

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

Vor der Gabe von Axi-Cel, Tisa-Cel und Liso-Cel ist eine Lymphodepletion im Rahmen einer 3-tägigen Chemotherapie notwendig. Hierzu ist bei Axi-Cel die Verabreichung von Cyclophosphamid bzw. Fludarabin in einer Dosis von 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) bzw. 30 mg/m² KOF vorgesehen. Bei Tisa-Cel wird Cyclophosphamid in einer Dosis von 250 mg/m² KOF und Fludarabin in einer Dosis von 25 mg/m² KOF verabreicht. Bei Liso-Cel wird Cyclophosphamid in einer Dosis von 300 mg/m² KOF und Fludarabin in einer Dosis von 30 mg/m² KOF verabreicht. Unter Berücksichtigung einer durchschnittlichen KOF von 1,91 m²

ergeben sich der in Tabelle 3-17 dargestellte Verbrauch und die entsprechenden Kosten [16, 17].

Tabelle 3-17: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphozytendepletion

	Axi-Cel		Tisa-Cel		Liso-Cel	
	Fludarabin 30 mg/m ² KOF	Cyclophosphamid 500 mg/m ² KOF	Fludarabin 25 mg/m ² KOF	Cyclophosphamid 250 mg/m ² KOF	Fludarabin 30 mg/m ² KOF	Cyclophosphamid 300 mg/m ² KOF
Verbrauch pro Gabe	57,3 mg	955 mg	47,8 mg	477,5 mg	57,3 mg	573 mg
Gesamtverbrauch	6 Flaschen à 50 mg	3 Flaschen à 1 g	3 Flaschen à 50 mg	3 Flaschen à 500 mg	6 Flaschen à 50 mg	9 Flaschen à 200 mg
Kosten	623,29 €	57,20 €	311,65 €	36,58 €	623,29 €	50,28 €

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; KOF: Körperoberfläche; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel
Quelle: [5]

Vor der Gabe von Liso-Cel ist eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum und einem Antihistaminikum (z. B. Dimetinden 0,1 mg/kg) notwendig (siehe Tabelle 3-18). Da für genaue Angaben zur Prämedikation mit dem Analgetikum/Antipyretikum fehlen, werden für Liso-Cel im Folgenden nur die zusätzlichen Kosten für die Gabe des Antihistaminikums dargestellt.

Tabelle 3-18: Verbrauch und Kosten von Dimetinden im Rahmen der Prämedikation

	Liso-Cel
	Dimetinden 0,1 mg/kg
Verbrauch pro Gabe	7,8 mg
Gesamtverbrauch	2 Flaschen à 4 mg
Kosten	6,34 €

mg: Milligramm; kg: Kilogramm

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-19: 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 rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe) Fludarabin	300,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	300,00 €
		Fludarabin	623,29 €
		Cyclophosphamid	57,20 €
		Hepatitis-B-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		HCV-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe) Fludarabin	300,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	300,00 €
		Fludarabin	311,65 €
		Cyclophosphamid	36,58 €
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		HCV-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
Liso-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Fludarabin	300,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	300,00 €
		Fludarabin	623,29 €
		Cyclophosphamid	50,28 €
		Hepatitis-B-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		HCV-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32618)	9,80 €
		HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32575)	4,45 €
		Prämedikation	
		Dimetinden	6,34 €
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	keine	n. z.
<i>Konventionelle, palliative Therapieoptionen</i>			
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich.		
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; n. z.: Nicht zutreffend; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); Tisa-Cel: Tisagenlecleucel			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in 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
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	282.000,00 €	700,64 €	600,00 €	283.300,64 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	265.000,00 €	368,38 €	600,00 €	265.968,38 €
Liso-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	345.000,00 €	700,06 €	600,00 €	346.300,06 €
Allogene Stammzelltransplantation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	55.092,93 € - 159.584,06 €	-	-	55.092,93 € - 159.584,06 €
Weitere vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Wirkstoffe					
Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich				
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma), Tisa-Cel: Tisagenlecleucel					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Für die Anwendung von CAR-T-Zellen bei Patienten mit B-Zell-Neoplasien wurden vom G-BA Maßnahmen zur Qualitätssicherung erarbeitet. Diese sollen den Patienten den Zugang zu einer CAR-T-Zell-Therapie bei einem Höchstmaß an Sicherheit garantieren. Es wurden darin Mindestanforderungen festgelegt, die eine klinische Einrichtung erfüllen muss, bevor dort Patienten mit CAR-T-Zellen behandelt werden dürfen. Diese betreffen das ärztliche sowie das nicht-ärztliche Personal, die Erfahrung der Behandlungseinrichtung in der Behandlung der malignen Grunderkrankung und in der Zelltherapie, die Indikationsstellung und Aufklärung, sowie die Infrastruktur und Organisation in der Behandlungseinrichtung. [18, 19]. Derzeit haben in Deutschland 43 klinische Zentren einen Vertrag mit mindestens einem der kommerziellen Hersteller von CAR-T-Zellen abgeschlossen. In 40 Zentren wird Axi-Cel bereits eingesetzt (Stand 24. Mai 2023) [20].

Die Zielpopulation für Axi-Cel wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 490 bis 1.816 Patienten, die für eine Behandlung mit Axi-Cel infrage kommen geschätzt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Zulassung von Axi-Cel ab der zweiten Therapielinie zu einer Verschiebung der Versorgungsanteile führen wird. Der Anteil an Patienten, der nach Versagen der Erstlinientherapie in Zukunft eine CAR-T-Zelltherapie erhalten wird, ist zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht zu quantifizieren. Es ist anzunehmen, dass der Einsatz von Axi-Cel in der Zweitlinie dazu führt, dass weniger Patienten in der dritten Therapielinie mit Axi-Cel behandelt werden.

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) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-341. 2023.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 29.03.2023]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_D_LBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
5. Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023.
6. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion (Tisagenleleucel); Stand : Oktober 2022.
7. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® Infusionsdispersion (Lisocabtagen maraleucel). Stand: April 2023.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6289/2020-01-16_KHMe-RL_SZT-Non-Hodgin_TrG.pdf. [Zugriff am: 27.03.2023]
9. InEK GmbH. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. 2023.
10. Die Charité - Universitätsmedizin Berlin (Charité). Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPflV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG / § 8 BPflV. 2023. Verfügbar unter: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf. [Zugriff am: 25.05.2023]
11. GKV-Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW). 2023. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2023.pdf. [Zugriff am: 29.03.2023]
12. AOK. Verhandlung des Pflegebudgets. 2023. Verfügbar unter: <https://www.aok.de/gp/verwaltung/budgetverhandlungen/somatische-krankenhaeuser/verhandlung-des-pflegebudgets>. [Zugriff am: 27.03.2023]
13. 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. [Zugriff am: 29.03.2023]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – 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. [Zugriff am: 29.03.2023]
 15. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Stand 1. Juni 2021. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtversion_Anlage_3_Stand_01.06.2021.pdf. [Zugriff am: 28.03.2023]
 16. Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 29.03.2023]
 17. 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.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) in Kraft getreten am 1. Januar 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3037/ATMP-QS-RL_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf. [Zugriff am: 27.03.2023]
 19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) - CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3037/ATMP-QS-RL_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf. [Zugriff am: 27.03.2023]
 20. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT). CART-Zentren-Qualifikation (Stand 05/2023). 2023. Verfügbar unter: <https://dag-hszt.de/CAR-T.html>. [Zugriff am: 24.05.2023]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen in einem Infusionsbeutel enthält. Die Zieldosis beträgt 2×10^6 CAR-positiv, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (innerhalb einer Spanne von 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 CAR-positiv, lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber. Die Verfügbarkeit von Yescarta muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus intravenös verabreichtem Cyclophosphamid 500 mg/m² und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m² besteht, muss vor der Infusion von Yescarta verabreicht werden. Die hierfür empfohlenen Tage sind der 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Yescarta.

Prämedikation

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

Überwachung

- Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion, oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.
- Patienten müssen angewiesen werden, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.

Besondere Patientengruppen

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Yescarta ist mittels intravenöser Infusion zu verabreichen.

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

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

Verabreichung

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

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

Gegenanzeigen

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

Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion müssen berücksichtigt werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Autologe Anwendung

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

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

Überwachung nach der Infusion

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

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

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

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

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

Serologische Untersuchung

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

Spenden von Blut, Organen, Geweben und Zellen

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

Begleiterkrankung

Patienten mit aktiver Erkrankung des 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 in ZUMA-1 und ZUMA-7 und 1 bis 11 Tage in ZUMA-5 betrug (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Ein CRS sollte nach Ermessen des Arztes behandelt werden, basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend des in Tabelle 3-21 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 EMA aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten alternativen Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben.

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

Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter Yescarta aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden für mittelgradiges, schweres oder lebensbedrohliches CRS ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-21). Patienten mit CRS vom Schweregrad 2 oder höher (z. B. nicht auf Flüssigkeitsgabe ansprechende Hypotonie, oder Hypoxie, die eine ergänzende Sauerstoffgabe erfordert) müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens sowie Pulsoximetrie überwacht werden. Bei Patienten mit schwerem CRS sollte die Durchführung eines Echokardiogramms zur Überwachung der Herzfunktion erwogen werden. Bei schwerem oder lebensbedrohlichem CRS ist eine intensivmedizinische supportive Behandlung indiziert.

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

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

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

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

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

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

Tabelle 3-21: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

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

CRS-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide
		eintritt, gemäß Schweregrad 4 (siehe unten) behandeln.
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Notwendigkeit einer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder einer kontinuierlichen venösen 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 3-22 c: Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); FiO ₂ : Inspiratorische Sauerstofffraktion; kg: Kilogramm; n. z.: Nicht zutreffend		

Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit Yescarta behandelten Patienten wurden sehr häufig schwere neurologische Nebenwirkungen auch als Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) bezeichnet, beobachtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen konnten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit Erkrankungen des ZNS in der Anamnese, wie z. B. Krampfanfällen oder zerebrovaskulärer Ischämie, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko. Tödliche und schwerwiegende Fälle von Hirnödemen wurden bei Patienten, die mit Yescarta behandelt wurden, berichtet. Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome neurologischer Nebenwirkungen überwacht werden (Tabelle 3-22). Die Patienten müssen die ersten 10 Tage nach der Infusion zumindest einmal täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität/ICANS überwacht werden. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen. Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen oder Symptome einer neurologischen Toxizität/eines ICANS auftreten. Die Vitalzeichen und Organfunktionen müssen in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung überwacht werden.

Patienten mit neurologischen Toxizitäten/ICANS vom Schweregrad 2 oder höher müssen durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring des Herzens und Pulsoximetrie überwacht werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten muss eine intensivmedizinische supportive Behandlung angewendet werden. Je nach klinischer Indikation sind nicht sedierende Antikonvulsiva zur Vorbeugung von Krampfanfällen bei Nebenwirkungen 2.

oder höheren Grades in Erwägung zu ziehen. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um die neurologischen Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Yescarta aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab (bei gleichzeitig auftretendem CRS) und/oder Kortikosteroiden für mittelgradige, schwere oder lebensbedrohliche neurologische Nebenwirkungen ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Schweregrad 2	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-21 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung eintritt, Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen, wenn nicht bereits andere Kortikosteroide gegeben werden. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 3	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-21 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Zusätzlich Dexamethason 10 mg intravenös mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Dosis alle 6 Stunden wiederholen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.	Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen. Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend ausschleichen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 4	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-21 zur Behandlung von CRS vom Schweregrad 2 verabreichen. Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös zusammen mit der ersten Dosis Tocilizumab verabreichen und Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös über 2 weitere Tage fortführen; wenn eine Besserung eintritt, wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, 1.000 mg Methylprednisolon dreimal täglich intravenös oder alternative Therapie ^a in Erwägung ziehen.	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen; wenn eine Besserung eintritt, wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt, 1.000 mg Methylprednisolon dreimal täglich intravenös oder alternative Therapie ^a in Erwägung ziehen.
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
a. Alternative Therapie beinhaltet (aber ist nicht darauf beschränkt): Anakinra, Siltuximab, Ruxolitinib, Cyclophosphamid, Intravenöse Immunglobuline (IVIg) und Antithymozytenglobulin (ATG). CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)		

Infektionen und febrile Neutropenie

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

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

HBV-Reaktivierung

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

Länger anhaltende Zytopenien

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

Hypogammaglobulinämie

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Sekundäre Malignome

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

Tumorlysesyndrom (TLS)

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

CD19-negative Erkrankung

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

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

Langzeit-Nachbeobachtung

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

Sonstige Bestandteile (Natrium)

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Lebendimpfstoffe

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Überdosierung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

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

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der

Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Kernelemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung der medizinischen Einrichtung

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

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

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

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

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

- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen

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

Schulungsprogramm für Patienten

Information und Aufklärung der Patienten zu:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-23: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie
Wichtige potenzielle Risiken	Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung der GVHD Übertragung von infektiösen Erregern über das Produkt Verringerung der Lebensfähigkeit des Produktes aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion ^a CD19 negatives Rezidiv CAR-T-Zell-Persistenz bei rezidivierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zellprodukts

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Fehlende Informationen	Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit
<p>a: Im Dossier zur Nutzenbewertung von Axi-Cel für das Anwendungsgebiet DLBCL wurde dieser Punkt irrtümlich als "Verringerung der Anwendbarkeit des Produktes aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion" übersetzt. Dies wurde hier und in den folgenden Tabellen korrigiert.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); GVHD: Graft-versus-Host-Disease; RCR: Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumolyse-syndrom; GVHD: Graft-Versus-Host-Disease</p>	

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-25: Pharmakovigilanzplan

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
<i>Kategorie 1 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind</i>				
KT-EU-471-0117 (PASS): Nicht-interventionelle Langzeitstudie mit Patienten, die Yescarta zur Behandlung von r/r DLBCL oder PMBCL erhalten haben Laufend	Zusätzliche Charakterisierung der identifizierten Risiken, weitere Auswertung von potenziellen Risiken und fehlenden Informationen	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität RCR TLS Verschlechterung der GVHD CD19 negatives Rezidiv CAR-T-Zell Persistenz bei rezidivierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen	Einreichung des Abschlussberichts	14. November 2040

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

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

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

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-26: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal • Informationskarte für Patienten • Kontrolliertes Distributions-Programm 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Follow-up-Fragebogen für Ereignisse</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>KT-EU-471-0117: 14.11.2040</p> <p>ZUMA-1: 31.10.2032</p> <p>ZUMA-5: 30.04.2036</p> <p>ZUMA-6: 31.08.2033</p>
CRS	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal • Informationskarte für Patienten • Kontrolliertes Distributions-Programm 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Follow-up-Fragebogen für Ereignisse</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>KT-EU-471-0117: 14.11.2040</p> <p>ZUMA-1: 31.10.2032</p> <p>ZUMA-5: 30.04.2036</p> <p>ZUMA-6: 31.08.2033</p>
Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>KT-EU-471-0117: 14.11.2040</p> <p>ZUMA-1: 31.10.2032</p> <p>ZUMA-5: 30.04.2036</p> <p>ZUMA-6: 31.08.2033</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Infektionen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Hypogammaglobulinämie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Sekundäre Malignität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden zur Handhabung und Art der Anwendung des Produktes (Yescarta) und Empfehlungen zur Probenentnahme bei sekundären Malignomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Immunogenität	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.8 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
RCR	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
TLS	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Verschlechterung der GVHD	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Übertragung von infektiösen Erregern über das Produkt	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.2 Packungsbeilage Abschnitt 3 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Verringerung der Lebensfähigkeit des Produkts aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.2 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden zur Handhabung und Art der Anwendung des Produktes (Yescarta) und Empfehlungen zur Probenentnahme bei sekundären Malignomen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
CD19-negatives Rezidiv	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
CAR-T-Zell Persistenz in rezidivierten Patienten	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Versagen bei der Produktion eines lebensfähigen CAR-T-Zellprodukts	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-up-Fragebogen für Ereignisse Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040
Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 5.1 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14.11.2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
Langzeitsicherheit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: KT-EU-471-0117: 14 Nov 2040 ZUMA-1: 31.10.2032 ZUMA-5: 30.04.2036 ZUMA-6: 31.08.2033
CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Unterscheidungsgruppe (Cluster of Differentiation); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); GVHD: Graft-Versus-Host-Disease; RCR: Replikationskompetentes Retrovirus (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumolyse-syndrom		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation von Axi-Cel, der RMP Version 8.0 sowie der EPAR inklusive der Annexe herangezogen. Darüber hinaus wurde auf die „Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL)“ verwiesen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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

2. European Medicines Agency (EMA). Yescarta[®]: EPAR - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
3. Kite Pharma Inc. EU Risk Management Plan for Yescarta[®] (acicabtagene ciloleucel). Version 8.0. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-27 werden durch den EBM abgebildet.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

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