

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

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
rezidiertem oder refraktärem (r/r) follikulärem
Lymphom (FL) nach drei 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.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
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.....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	68
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	68
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	92
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	93
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	93
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	94
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann Arbor.....	18
Tabelle 3-2: 1- und 5-Jahresprävalenz des FL (C82) im Jahr 2018 in Deutschland (Fallzahlen).....	32
Tabelle 3-3: 1- und 5-Jahresprävalenz des FL (C82) im Jahr 2018 in Deutschland nach Altersklassen und Geschlecht (Fallzahlen)	33
Tabelle 3-4: Inzidenz des FL (C82) im Jahr 2018 in Deutschland insgesamt sowie nach Altersklassen und Geschlecht (Fallzahlen)	34
Tabelle 3-5: Inzidenz des FL in Deutschland in den Berichtsjahren 2014-2018 getrennt nach Geschlecht und Angaben zur jährlichen und durchschnittlichen Veränderung der Fallzahlen	35
Tabelle 3-6: Fortschreibung der Inzidenz des FL in Deutschland bis 2028 (Fallzahlen)	35
Tabelle 3-7: 1- und 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland in den Berichtsjahren 2014-2018 getrennt nach Geschlecht und Angaben zur jährlichen und durchschnittlichen Veränderung der Fallzahlen	36
Tabelle 3-8: Fortschreibung der 1-Jahres und 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland bis 2028 (Fallzahlen).....	37
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-10: Herangezogene Studien zur Ableitung von Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den verschiedenen Therapielinien	39
Tabelle 3-11: Ableitung der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung und in der GKV in Deutschland (Spanne jeweils basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz).....	40
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	59
Tabelle 3-19: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion	60

Tabelle 3-20: Verbrauch und Kosten von Paracetamol und Dimetinden im Rahmen der Prämedikation vor der Gabe von Rituximab	60
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	61
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-23: Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS.....	74
Tabelle 3-24: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS	76
Tabelle 3-25: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	82
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation	83
Tabelle 3-27: Pharmakovigilanzplan	84
Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung	87
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Steigender medizinischer Bedarf (links) und abnehmende Lebensqualität (rechts) mit jeder weiteren Therapielinie.	20
Abbildung 2: Therapie des r/r FL.....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALL	Akute lymphatische Leukämie
aSZT	Autologe Stammzelltransplantation
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
ARID1A	AT-Rich Interactive Domain-Containing Protein 1A
ATG	Antithymozytenglobulin
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
ATMP-QS-RL	ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie
AVP	Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CARD11	Caspase Recruitment Domain Family Member 11
CD	Cluster of Differentiation
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison
CIBMTR	Center for International Bone Marrow Transplantation Research
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CREBBP	CREB-Bindeprotein
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CT	Computertomografie
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DHAP	Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DMSO	Dimethylsulfoxid
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab

Abkürzung	Bedeutung
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EP300	E1A Binding Protein P300
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EZH2	Enhancer of Zeste Homolog 2
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FDA	Food and Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FM	Fludarabin, Mitoxantron
FOXO1	Forkhead-Box-Protein O1
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft-versus-Host Disease
HBcAb	Hepatitis-B Core-Antikörper (Hepatitis B Core Antibody)
HBsAg	Hepatitis-B Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDC	Hochdosierte Chemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision)
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ICT	Immunochemotherapie
IL	Interleukin

Abkürzung	Bedeutung
iNHL	Indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
IPI	International Prognostic Index
IU	International Unit
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MAH	Zulassungsinhaber (Marketing Authorisation Holder)
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MEF2B	Myocyte Enhancer Factor 2B
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
N/A	Nicht verfügbar (Not Available)
n. b.	Nicht berechenbar
n. z.	Nicht zutreffend
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
POD24	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PSUR	Periodic Safety Update Report
R	Rituximab
RCR	Replikationskompetente Retroviren (Replication-Competent Retrovirus)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan

Abkürzung	Bedeutung
r/r	Rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	Berichtsformat für Sekundäranalysen (Standardized Reporting of Secondary Data Analyses)
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel
TLS	Tumorlysesyndrom
TNF	Tumornekrosefaktor
TRM	Transplantationsbedingte Mortalität (Transplant-Related-Mortality)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) lautet „Yescarta[®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien“ [1].

Axi-Cel wurde für die Indikation FL als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) ausgewiesen [2]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [3].

Der Zusatznutzen von Axi-Cel gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Jedoch hat Axi-Cel eine Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro innerhalb von zwölf Kalendermonaten überschritten, sodass der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V verpflichtet ist, Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen [4]. Der G-BA hat die Übermittlung des Dossiers zum 1. Juli 2023 befristet [5]. Die zVT in diesem Anwendungsgebiet wurde vom G-BA wie folgt festgelegt [6]:

„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes“.

Der G-BA verweist bei der Erläuterung der zVT darauf, dass unabhängig davon, dass das FL mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, sich die vorliegende Bestimmung der zVT auf das r/r FL der Grade 1 bis 3a bezieht. Darüber hinaus wird davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine abwartende Strategie (watch & wait) sowie eine autologe Stammzelltransplantation (aSZT) für die Patienten nicht in Betracht kommt und dass keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht [6].

Der G-BA verweist außerdem auf die Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Einzelne Bestandteile der in Leitlinien empfohlenen Kombinationstherapien sind für Patienten mit FL nicht zugelassen: Carboplatin, Cisplatin, Fludarabin, Ifosfamid. Fludarabin ist jedoch im Rahmen eines Off-Label-Use verordnungsfähig. Der Wirkstoff Obinutuzumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nur in Kombination mit Bendamustin und der Wirkstoff Lenalidomid nur in Kombination mit Rituximab zugelassen [6].

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 hat am 16. Juni 2021 (Vorgangsnummer 2021-B-093) sowie am 10. März 2023 (Vorgangsnummer 2022-B-342) stattgefunden. Als zVT wurde, wie unter Abschnitt 3.1.1 ausführlich beschrieben, eine „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes“ bestimmt [6, 7].

Der G-BA weist bei der Erläuterung der zVT darauf hin, dass im Rahmen einer klinischen Studie für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet werden:

- Bendamustin+Rituximab/Obinutuzumab,
- CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)+Rituximab/Obinutuzumab,
- CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison)+Rituximab/Obinutuzumab,
- FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron)+Rituximab/Obinutuzumab,
- Chorambucil+Rituximab,
- Cyclophosphamid+Rituximab,
- FM (Fludarabin, Mitoxantron)+Rituximab/Obinutuzumab,
- ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid)+Rituximab/Obinutuzumab,
- MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison)+Rituximab/Obinutuzumab,
- DHAP (Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin)+Rituximab/Obinutuzumab,
- Lenalidomid+Rituximab,
- Rituximab-Monotherapie,
- [90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab tiuxetan,
- allogene Stammzelltransplantation (alloSZT; im Anschluss an eine Remissionsinduktion).

Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit Rituximab bzw. aus Chemotherapie mit Obinutuzumab soll eine Erhaltungstherapie mit Rituximab bzw. Obinutuzumab angeboten werden [6].

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird prinzipiell gefolgt, allerdings spiegeln die vom G-BA benannten zVT-Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie aus Sicht von Gilead Sciences GmbH (im Folgenden Gilead genannt) nicht die klinische

Behandlungsrealität wider. Insbesondere der Großteil der aufgeführten Chemotherapieregime wird in der Versorgung von FL-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kaum oder gar nicht eingesetzt. Zudem kommen als weitere potenzielle zVT-Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Wirkstoffe Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) infrage, die ebenfalls in der Indikation r/r FL zugelassen sind [8-10] und in der Versorgungspraxis eingesetzt werden. In ihrer schriftlichen Äußerung zur Frage der Vergleichstherapie benennt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) neben der Kombination Lenalidomid+Rituximab explizit Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisa-Cel als Therapieoptionen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien. Bedenken, dass der therapeutische Stellenwert der erst kürzlich zugelassenen Wirkstoffe Mosunetuzumab und Tisa-Cel noch nicht beurteilt werden kann, können der Äußerung der DGHO nicht entnommen werden. Lediglich bei der Kombination Lenalidomid+Rituximab wird angemerkt, dass ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid+Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit nicht abschließend beurteilbar ist [6]. In der kürzlich aktualisierten Leitlinie der DGHO werden sowohl Idelalisib als auch Mosunetuzumab und Tisa-Cel für die Dritt- und Folgelinien empfohlen [11].

Aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22. Februar 2023 (Az.: D 3 KR 14/21 R) hat sich mit dem Schreiben vom 01. Juni 2023 die zVT geändert. ZVT ist weiterhin die „patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes“, lediglich die Auswahl an geeigneten Komparatoren hat sich verändert. Folgende zVT benennt der G-BA im Änderungsschreiben [12]:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von

- Bendamustin,
- CHOP,
- CVP,
- Chlorambucil,
- Cyclophosphamid,
- MVP,
- FCM+Rituximab

Jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie;

- Bendamustin+Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Rituximab-Monotherapie,
- [90Y]-radiomarkierte Ibritumomab tiuxetan

Die Konsequenzen des Bundessozialgerichtsurteils im Rahmen der Nutzenbewertung sind aktuell noch in Diskussion [13]. Die Änderungen haben keine Auswirkungen auf das bestehende Dossier und werden daher nicht weiter erörtert.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Quellen wurden die Fachinformationen von Axi-Cel, Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisa-Cel sowie die Niederschriften der beiden G-BA Beratungen verwendet. Des Weiteren wurde die aktuelle Leitlinie der DGHO als Quelle herangezogen.

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. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of follicular lymphoma. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1579-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-t-cells-transduced-retroviral-vector/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-treatment-follicular-lymphoma_en.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]
3. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application - Yescarta

- (axicabtagene ciloleucel, autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor). Treatment of follicular lymphoma. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report-post/yescarta-epar-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 07 April. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf. [Zugriff am: 16.05.2023]
 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V zu Axicabtagen-Ciloleucel (follikuläres Lymphom). Vom 2. Februar. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9246/2023-02-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_Aussetzung_D-889_TrG.pdf. [Zugriff am: 22.02.2023]
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-342. 2023.
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-093. 2021.
 8. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: Oktober. 2022.
 9. Roche Pharma AG. Fachinformation Lunsumio® Konzentrat (Mosunetuzumab). Stand: Juni 2022.
 10. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Idelalisib). Stand: September. 2021.
 11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Follikuläres Lymphom. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 26.04.2023]
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2023-B-092-z (2022-B-342). 2023.
 13. 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-Lieferengpassbekämpfungsgesetz 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: 28.06.2023]

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 FL (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, ICD-10]-Code C82.-) ist eine maligne Erkrankung lymphatischer Zellen, die ihren Ursprung in den B-Zellen der Keimzentren, die sich in Follikeln von Lymphknoten befinden, hat. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 60-65 Jahren, wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind als Männer [1, 2]. Mit ca. 20-35% aller neudiagnostizierten Fälle handelt es sich um die häufigste Form der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) [1]. Grundsätzlich ist es eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung, wobei sich das FL auch in ein aggressiveres NHL transformieren kann, in den meisten Fällen in ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-Cell Lymphoma, DLBCL) [1, 2].

Ätiologie und Pathogenese

Das FL ist durch die Akkumulation von dysregulierten B-Zellen in lymphatischem Gewebe gekennzeichnet [1, 3]. Bei 90% der FL-Patienten liegt die chromosomale Translokation t(14;18)(q32;q21) vor, die zur Überexpression des B-Cell Lymphoma 2 (BCL-2)-Proteins führt. Dadurch wird die Apoptose der betroffenen B-Zellen verhindert und es kommt zu einer unkontrollierten Proliferation [1-4]. Obwohl die Translokation sehr charakteristisch für das FL ist, ist sie nicht spezifisch für die Krankheit. Auch bei gesunden Menschen konnte sie in niedriger Frequenz im Knochenmark und in lymphatischem Gewebe nachgewiesen werden [1].

Eindeutige Risikofaktoren sind für das FL nicht bekannt, jedoch deuten epidemiologische Studien auf ein erhöhtes Erkrankungsrisiko durch die Faktoren Belastung mit Benzol, Belastung mit Pestiziden und Rauchen hin [1].

Symptomatik und Diagnostik

Aufgrund seines indolenten Charakters entwickeln sich die Symptome des FL in vielen Fällen nur langsam im Krankheitsverlauf. Viele Patienten sind daher zunächst asymptomatisch oder zeigen nur unspezifische Symptome wie Leistungseinbußen und Müdigkeit [1, 2]. Vor allem am Anfang zeigen sich meist schmerzlose Lymphknotenschwellungen. B-Symptome, wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß sind im Anfangsstadium der Erkrankung eher

ungewöhnlich [2, 5]. Bei einer Infiltration des Knochenmarks können durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese Zeichen einer gestörten Blutbildung auftreten, wie Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie [2]. Extranodale Manifestationen (Manifestationen der Krankheit außerhalb der Lymphknoten) treten weniger häufig auf und betreffen vor allem Kopf-Hals-Bereiche (42%), den Gastrointestinaltrakt (14,6%) und die Haut (10,8%) [2, 6]. Die große Mehrzahl der Patienten mit FL wird erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium diagnostiziert [1].

Für die Diagnosestellung sollte eine histologische und immunhistochemische Untersuchung auf der Grundlage einer chirurgischen Probe bzw. einer exzisionalen Lymphknoten-Biopsie durchgeführt werden. Histopathologisch wird das Bild des FL von Zentrozyten dominiert. Abhängig von der Anzahl der daneben vorhandenen Zentroblasten wird das FL in einen Grad 1 bis 3 eingeteilt. Der Grad 3 wird weiter unterteilt in einen Grad 3A, bei dem neben Zentroblasten noch Zentrozyten vorhanden sind, und einen Grad 3B, bei dem ausschließlich Zentroblasten beobachtet werden. Bei FL mit einem Grad 3B findet sich häufig an anderer Stelle des Lymphoms ein Befund, der zu einem DLBCL passt, welches den aggressiven NHL zuzuordnen ist [7]. Patienten mit einem FL vom Grad 3B werden daher wie DLBCL-Patienten behandelt [2].

Neben dem histologischen Grading werden auch die B-Zell-Natur des Lymphoms (Cluster of Differentiation [CD]20, CD79a), der Keimzentrumsphänotyp (CD10, BCL-6) und Malignitätskriterien (z. B. erniedrigte intrafollikuläre Proliferation, BCL-2-Expression) untersucht [2]. Analysen der B-Zell-Klonalität, Mutationen und Translokationen sind zwar für die Diagnosestellung nicht notwendig, werden aber durchgeführt wenn die histologischen und immunhistochemischen Analysen nicht zu einem eindeutigen Ergebnis führen oder Befunde vorliegen, die auf spezielle genetische Subtypen des FL hinweisen [2].

Zur Bestimmung des Krankheitsstadiums und des Therapiebedarfs werden überwiegend Bildgebungsverfahren in Kombination mit der Erhebung bestimmter Laborparameter angewendet. Computertomografische (CT) Untersuchungen von Hals, Thorax und Abdomen werden eingesetzt, um die Lymphomlast und die Indikation zur Therapie abzuschätzen. Zudem kann mit ihnen der Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) bestimmt werden. Dieser dient zur Einteilung der Patienten in drei Risikogruppen (niedrig, intermediär und hoch) mit unterschiedlicher Prognose [2, 8].

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des FL erfolgt gemäß aktueller Leitlinien nach der Ann Arbor Klassifikation [1, 2]. Dabei können die Lymphome in vier verschiedene Stadien klassifiziert werden, welche sowohl die Zahl der betroffenen Regionen als auch die Lokalisation über- oder unterhalb des Zwerchfells berücksichtigen. Zusätzlich wird jedes Stadium in eine A- und eine B-Kategorie, abhängig vom Vorhandensein von Allgemeinsymptomen, unterteilt [1].

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann Arbor

Stadium I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen, lokalisierten extranodalen Herdes (I/E)
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen eines extranodalen Herdes (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N/E)
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall, sodass ein Befall auf beiden Seiten des Zwerchfells vorliegt (III/E oder III/N/E)
Stadium IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von 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: [1]	

Prognostische Faktoren

Um die Prognose von Patienten mit FL einschätzen zu können, wurde der FLIPI entwickelt [8]. Dieser stellt eine Adaption des International Prognostic Index (IPI) dar, der bei aggressiven Lymphomen verwendet wird. Für die Berechnung des FLIPI-Wertes werden fünf unabhängige Faktoren bestimmt, die eine prognostische Differenzierung erlauben:

- >4 befallene Lymphknotenregionen
- Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Erhöhung
- Alter >60 Jahre
- Stadium III oder IV
- Hämoglobin <12 g/dl

Für jeden zutreffenden Risikofaktor wird ein Punkt vergeben, sodass sich ein FLIPI-Wert zwischen 0 und 5 Punkten ergibt. Daraus lassen sich drei Risikogruppen ableiten: niedriges Risiko (0 oder 1 Punkt), intermediäres Risiko (2 Punkte) und hohes Risiko (3 bis 5 Punkte) [8].

Dabei gilt zu beachten, dass anhand des FLIPI-Wertes lediglich eine Risikoeinschätzung erfolgen, jedoch keine Therapieindikationen gestellt werden kann [1, 2]. Die Einbeziehung von Mutationen in bestimmten Genen (EP300, FOXO1, CREBBP, CARD11, EZH2, ARID1A und MEF2B) in den FLIPI (m7-FLIPI) im Rahmen von retrospektiven Analysen klinischer Studien mit insgesamt kleinen Fallzahlen begründete zwar eine Hypothese für eine verbesserte Risikostratifikation von FL-Patienten, jedoch konnten bisher noch keine prädiktiven Faktoren für die Effektivität bestimmter Therapiestrategien beim FL eindeutig belegt werden [2, 9].

Charakterisierung der Zielpopulation

Axi-Cel wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien. Das Anwendungsgebiet umfasst keine Patienten mit FL vom Grad 3b, da dieses den aggressiven NHL zugeordnet wird.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Das FL ist eine maligne Erkrankung lymphatischer Zellen und stellt die häufigste Form der indolenten NHL dar [1]. Trotz der bisher erzielten therapeutischen Fortschritte stellt das FL weiterhin eine chronische, meist unheilbare Krankheit dar. Obwohl die Prognose von FL-Patienten generell relativ gut ist, kann die Krankheit bei einer Untergruppe von Patienten immer noch tödlich verlaufen.

Die meisten FL-Patienten sprechen auf die Induktionstherapie in der Erstlinie gut an, nichtsdestotrotz kommt es bei vielen Patienten langfristig zu Rezidiven. Die Ansprechraten und Remissionsdauern nehmen im Verlauf der Erkrankung mit jeder weiteren Therapielinie ab, was mit einer immer ungünstigeren Prognose, einer sinkenden Lebensqualität und somit einem steigenden ungedeckten Bedarf für wirksame Therapieoptionen einhergeht (Abbildung 1) [10].

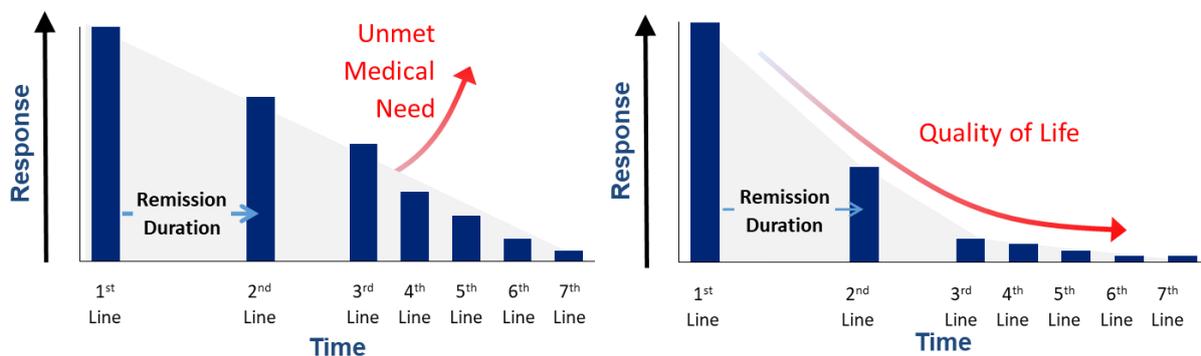


Abbildung 1: Steigender medizinischer Bedarf (links) und abnehmende Lebensqualität (rechts) mit jeder weiteren Therapielinie.

Quelle: [10] in Anlehnung an Hallek, Hematology Am Soc Hematology Education Program, 2009

Mit den etablierten Chemoimmuntherapien und auch mit den für das r/r FL zugelassenen neueren zielgerichteten Substanzen kann bisher keine dauerhafte Remission erreicht werden. Die meisten Patienten erleiden ein Rezidiv und erhalten in der Regel im Verlauf ihrer Erkrankung mehrere weitere Therapielinien [11]. Behandlungsbedingte Toxizitäten und Nebenwirkungen stellen in späteren Therapielinien und mit abnehmender Ansprechdauer eine immer stärkere Limitation dar. Eine Therapie mittels aSZT oder alloSZT stellt nur für wenige Patienten eine Option dar und wird bei FL-Patienten dementsprechend selten eingesetzt.

Voraussetzung ist zudem, dass zuvor mindestens ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) durch eine Salvagetherapie erreicht wird [12-15].

Hochrisiko-Patienten mit r/r FL haben eine besonders schlechte Prognose, dazu gehören insbesondere Patienten mit einem frühen Rezidiv (Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten [Progression of disease within 24 months, POD24]), mit einem hohen FLIPI-Gesamtscore, mit ≥ 3 vorangegangenen Therapielinien sowie Patienten mit hoher Tumorlast gemäß den Kriterien der Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires (GELF) und doppelt refraktäre Patienten [11].

Sowohl die Ansprechraten als auch die Dauer des Ansprechens nehmen mit jeder weiteren Therapielinie ab, ein Effekt, der ebenfalls bei denjenigen Patienten stärker ausgeprägt ist, die eine kürzere initiale Ansprechdauer aufweisen [16, 17]. Retrospektive Analysen aus den USA konnten außerdem zeigen, dass das Progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) mit jedem Rezidiv zunehmend kürzer werden. So wurde beispielsweise bei Patienten in der Viertlinie mit 5,34 Jahren ein deutlich geringeres medianes OS gegenüber dem von Patienten in der Drittlinie mit 8,75 Jahren gezeigt [18]. Auch in einer Studie mit 569 FL-Patienten aus Spanien, die die Behandlungsrealität in Europa besser widerspiegelt, wurde die gleiche Tendenz gezeigt. Das mediane OS der Patienten in der Zweitlinie lag bei 7,6 Jahren, das der Patienten in der Drittlinie bei 4,8 Jahren. Die Lebenserwartung nahm in der Erstlinie innerhalb von zehn Jahren um 17%, in der Zweitlinie um 45% und in der Drittlinie um 79% ab [17].

Eine kürzlich publizierte Meta-Analyse primär basierend auf Studien aus den USA und Europa (publiziert zwischen 2014 und 2021) verdeutlicht den hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patienten mit FL, bei denen drei oder mehr Therapien versagt haben. Das mediane OS dieser Patienten lag bei 3,3 Jahren. Im Vergleich dazu lag das mediane OS bei Patienten, bei denen zwei oder mehr Therapien versagt haben, noch bei 4,7 Jahren [19].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass trotz Fortschritten in der Therapie das r/r FL eine schwer zu behandelnde Erkrankung bleibt und die Prognose insbesondere für Hochrisiko-Patienten weiterhin schlecht ist. Der langwierige klinische Verlauf des r/r FL stellt eine grundlegende Herausforderung dar, bei der die Wirksamkeit der Behandlung mit einer minimalen Toxizität und dem Erhalt der Lebensqualität einhergehen sollte. Vor allem bei refraktärer oder mehrfach rezidivierter Erkrankung nach mindestens drei vorangegangenen Therapielinien ist von einem Versagen der aktuellen Behandlungsoptionen auszugehen, sodass kaum noch Therapieoption mit zufriedenstellenden Ansprechraten zur Verfügung stehen. Es besteht daher ein Bedarf für neue Therapien, die auch bei Hochrisikopatienten und in späteren Therapielinien effektiv eine langanhaltende Remission induzieren und das Überleben verlängern können. Die Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapie stellt in dieser Situation einen neuen Behandlungsansatz dar, der das Potenzial hat, den therapeutischen Bedarf beim r/r FL auch in späteren Therapielinien und bei Hochrisikopatienten zu decken.

Therapiemöglichkeiten

Das allgemeine Vorgehen bei der Therapie des FL richtet sich nach dem Krankheitsstadium, dem Allgemeinzustand und eventuellen Komorbiditäten des Patienten sowie dem bisherigen Behandlungsverlauf.

Zu den Therapieoptionen in der Erstlinie gehören Bestrahlung, verschiedene Chemoimmuntherapien, Rituximab als Monotherapie sowie beobachtendes Abwarten (watch & wait). Generell sollte nach Möglichkeit eine Behandlung im Rahmen von klinischen Studien erfolgen [1]. Fachgesellschaften sprechen sich im kürzlich abgeschlossenen Verfahren zu Obinutuzumab+Bendamustin dafür aus, dass die folgenden Therapieregime in der Erstlinientherapie Mittel der Wahl sind: Rituximab+Bendamustin, Rituximab+CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), Obinutuzumab+CHOP sowie Obinutuzumab+Bendamustin [20]. Die meisten Patienten werden erst im Stadium III und IV oder einem fortgeschrittenen Stadium II diagnostiziert [2]. Bei asymptomatischen Patienten mit niedriger Tumorlast und niedrigem Risiko stellt in diesen Stadien das beobachtende Abwarten die derzeitig empfohlene Strategie dar [1, 2, 21]. Erst wenn eine hohe Tumorlast gemäß den modifizierten GELF-Kriterien vorliegt, besteht die Indikation zur Behandlung [2]. Diese Kriterien umfassen unter anderem das Vorliegen sehr großer Lymphomkonglomerate oder das Auftreten von B-Symptomen [2]. Patienten bei denen eine Behandlungsindikation besteht, sollen mit einer Chemotherapie (z. B. Bendamustin, CHOP oder CVP [Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison]) in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab behandelt werden [2, 22]. Bei eingeschränkter Behandlungsfähigkeit kommt Rituximab auch als Monotherapie infrage [1, 2]. Patienten die nach der Induktionstherapie ein Ansprechen auf die Chemoimmuntherapie gezeigt haben, sollte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab oder Obinutuzumab angeboten werden [1, 2].

Generell sprechen FL auf die verschiedenen Therapiemodalitäten in der Erstlinie gut an, jedoch kommt es regelmäßig zu Rezidiven. Beim Auftreten eines Rezidivs gilt ebenso wie bei der Erstdiagnose, dass sich die Notwendigkeit einer Therapieeinleitung nach dem klinischen Bild richtet [1]. Aufgrund des meist hohen Alters der Patienten sind auch die vorliegenden Komorbiditäten, sowie der Patientenwunsch sich einer erneuten Therapie zu unterziehen mit zu berücksichtigen. Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden. Die Auswahl der Therapie ist abhängig von den bisherigen Vortherapien, der Qualität und Dauer des Ansprechens auf vorangegangene Therapien und dem Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Therapieoptionen [2]. Auch im Rezidiv sollte die Behandlung wenn möglich im Rahmen von klinischen Studien erfolgen [1].

Abbildung 2 stellt die in den relevanten deutschen und europäischen Leitlinien empfohlenen und in Europa zugelassenen Therapieoptionen in der zweiten bis vierten Therapielinie dar, wobei in der tatsächlichen klinischen Versorgung durchaus Abweichungen hiervon auftreten können. Die vertikale Anordnung spiegelt dabei keine empfohlene Therapiesequenz wider, da eine solche nicht existiert.

Bei Rezidiven, die nach mehr als zwei Jahren auftreten, kommt bei Therapiebedürftigkeit eine Wiederholung der initialen Chemoimmuntherapie infrage. Alternativ kann ein Wechsel des Chemoimmuntherapieregimes erfolgen [1, 2]. Bei Patienten die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden, ist des Weiteren eine Therapie mit Obinutuzumab+Bendamustin zugelassen [1, 23]. Bei Rezidiven innerhalb von zwei Jahren (POD24) wird der Wechsel zu einem anderen Chemotherapieregime empfohlen. Für jüngere Patienten kommt bei frühen Rezidiven (POD24) oder refraktärer Erkrankung in der Zweitlinie eine Salvagetherapie, gefolgt von einer hochdosierten Chemotherapie und aSZT, infrage. Allerdings beruht diese Empfehlung in erster Linie auf retrospektiven Analysen [1, 2]. Bei älteren Patienten, die z. B. aufgrund von Komorbiditäten keine (erneute) Chemotherapie erhalten können, kann eine Monotherapie mit Rituximab eingesetzt werden. Des Weiteren stellt die Radioimmuntherapie Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan eine Alternative für Patienten mit einer Knochenmarksinfiltration <20%, die nicht für eine Chemoimmuntherapie oder Chemotherapie geeignet sind, dar [2]. Auch zielgerichtete Wirkstoffe kommen in der Rezidivtherapie des FL zum Einsatz: Patienten mit FL, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, können eine Monotherapie mit dem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor Idelalisib erhalten. Der PI3K-Inhibitor Duvelisib ist zwar seit 2021 in Europa für FL-Patienten, die gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär sind, zugelassen, wurde aber bereits wieder vom Markt genommen, bevor ein Patient damit behandelt wurde [24, 25]. Der nur in den USA für r/r FL-Patienten ab der dritten Therapielinie zugelassene PI3K-Inhibitor Copanlisib wird in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zwar erwähnt, eine Empfehlung wird von den aktuellen deutschen Leitlinien allerdings nicht ausgesprochen [1, 2]. Zudem kann ab dem ersten Rezidiv eine Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Lenalidomid erfolgen [1, 2]. Eine weitere Therapieoption ab dem zweiten Rezidiv ist die alloSZT. Sie kommt vor allem bei jüngeren Patienten mit gutem Allgemeinzustand zum Einsatz, die nach einer vorangegangenen aSZT rezidivieren. Als weitere Patientengruppe kommen chemotherapiesensitive Hochrisikopatienten (z. B. mit POD24) infrage, bei denen eine Stammzellmobilisierung und somit eine aSZT nicht möglich ist. Aufgrund dieser eingeschränkten Patientengruppen wird die alloSZT beim FL weltweit eher selten durchgeführt [1, 2]. Im Mai und im Juni 2022 erfolgte die Zulassung von zwei weiteren Wirkstoffen für r/r FL-Patienten ab der dritten Therapielinie, der CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) und des bispezifischen (CD3xCD20) Antikörpers Mosunetuzumab [26, 27]. Beide Therapieregime werden bereits von der aktuellen deutschen Leitlinie der DGHO sowie der amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie für die Dritt- und Folgelinien empfohlen [1, 28].

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird mit Empfehlungsgrad B eine Erhaltungstherapie mit Rituximab für Patienten mit rezidiviertem FL empfohlen, die im Rahmen ihrer initialen Therapie noch keinen anti-CD20-Antikörper bekommen haben. Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. Die Leitlinie enthält jedoch als starken Expertenkonsens die Empfehlung für eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei mit einem anti-CD20-Antikörper vorbehandelten Patienten, die auf eine

Rituximab-haltige Reinduktion im Rezidiv angesprochen haben. Patienten mit Rituximab-refraktärem FL sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, wenn sie im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen haben (Empfehlungsgrad B). Eine Zulassung besteht hier allerdings nur für die Erhaltungstherapie nach einer Bendamustin-Obinutuzumab Rezidiv-Induktionstherapie [2].

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

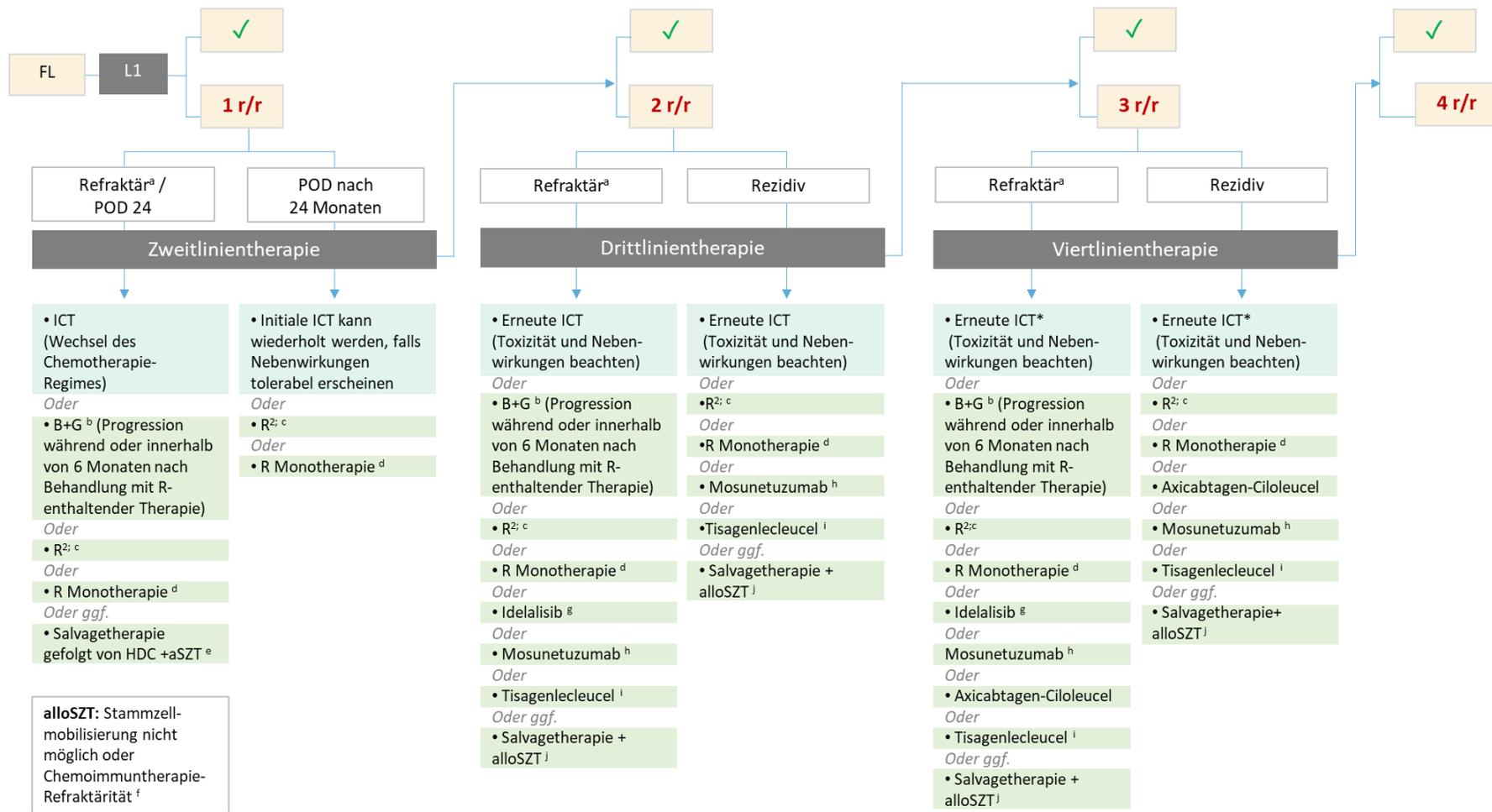


Abbildung 2: Therapie des r/r FL

(✓): Ansprechen/kein Rezidiv/nicht refraktär; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; aSZT: autologe Stammzelltransplantation; B: Bendamustin; CR: vollständiges Ansprechen (Complete Response); FL: Follikuläres Lymphom; G: Obinutuzumab; HDC: Hochdosierte Chemotherapie; ICT: Immunchemotherapie; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); POD: Krankheitsprogression (Progression of Disease); POD24: Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months); R: Rituximab; R²: Rituximab+Lenalidomid; r/r: rezidiert/refraktär

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

Quelle: Eigene Darstellung nach [1, 2]

a: Krankheitsprogression innerhalb von sechs Monaten unter Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach Ende der Therapie

b: B+G Zulassung: Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu sechs Monate nach der Behandlung progredient wurden

c: Lenalidomid+Rituximab Zulassung: Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem FL (Grad 1–3a)

d: Rituximab Monotherapie Zulassung: Rituximab als Monotherapie ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit FL im Stadium III–IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben; S3-Leitlinie: Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.

e. S3-Leitlinie: Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von zwei Jahren nach Chemoimmuntherapie) als Therapieoption angeboten werden.

f: S3-Leitlinie: Die alloSZT bleibt einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidiv-Situation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften oder POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist. Voraussetzung für eine alloSZT ist das Erreichen eines CR/PR durch eine neuerliche Salvagetherapie.

g: Idelalisib Zulassung: Behandlung von erwachsenen Patienten mit FL, das refraktär auf zwei vorausgegangenen Therapielinien ist

h: Mosunetuzumab Zulassung: Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben

i: Tisagenlecleucel Zulassung: Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

j: S3-Leitlinie: Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<zwölf Monate). Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, sodass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom (MDS) droht.

* in der Viertlinie sind in der Regel die in Deutschland als Standards anzusehenden ICT-Regime (R-CHOP, R-CVP, R-Bendamustin) bereits eingesetzt worden

Limitationen aktueller Therapieoptionen

Grundsätzlich bestehen unter den aktuellen Therapien für das r/r FL zwei wesentliche Limitationen: Fehlendes Erreichen einer Langzeitremission und/oder ausgeprägte Nebenwirkungen der Therapien.

Für diejenigen Patienten, die eine initiale Therapie benötigen, stellen Chemoimmuntherapien eine hochwirksame Therapie dar, mit der hohe Ansprechraten und Ansprechdauern erzielt werden können. So lag das 5-Jahres-PFS in der GALLIUM-Studie nach Chemotherapie (Bendamustin, CHOP oder CVP) plus Rituximab bzw. Obinutuzumab in der Erstlinie mit anschließender Erhaltungstherapie bei 63,2% bzw. 70,5% [29, 30].

Jedoch sind die verschiedenen bei FL-Patienten eingesetzten Chemotherapien mit erheblichen und teils kumulativen Toxizitäten assoziiert. Bei Anthrazyklin-haltigen Regimen, ist vor allem das Auftreten kardiotoxischer Effekte in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis zu beachten [31]. Außerdem zeigen diese Therapien bei wiederholter Verabreichung eine abnehmende Wirksamkeit und sind mit langfristigen toxischen Wirkungen verbunden, darunter kumulative Myelosuppression, Neuropathie, und sekundäre Krebserkrankungen [2, 11, 32]. Die chemotherapiefreie Kombination aus Lenalidomid und Rituximab stellt zwar eine vielversprechende alternative Therapie dar, kann jedoch gerade bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion schlecht vertragen werden und muss daher dosisreduziert eingesetzt werden [33]. Eine längerfristige Behandlung mit Rituximab erhöht aufgrund der anhaltenden B-Zell-Depletion zudem das Risiko für infektiöse Komplikationen [2]. Besonders relevant ist diese Einschränkung im Kontext der Coronavirus-Krankheit-2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19)-Pandemie, da bei dauerhafter B-Zell-Depletion einerseits ein höheres Risiko für schwere Verläufe besteht und andererseits auch die humorale Immunantwort auf COVID-19 Impfstoffe eingeschränkt ist [34-36]. Die aktuelle DGHO-Leitlinie enthält daher den Hinweis, dass bei einer Erhaltungstherapie mit einem anti-CD20-Antikörper die Vorteile (verlängertes PFS bei gleichbleibendem OS) gegenüber den Nachteilen (verlängerte Immunsuppression) kritisch und im Einzelfall abzuwägen sind [1].

Trotz therapeutischer Fortschritte kann mit den aktuell vorhandenen Therapien für das r/r FL oftmals kein ausreichendes Ansprechen mit dauerhafter Remission und einem verlängerten Überleben erreicht werden, vielmehr kommt es auch noch nach vielen Jahren kontinuierlich zu Rezidiven. In verschiedenen Arbeiten wurde gezeigt, dass nach einer Chemoimmuntherapien mit Erhaltungstherapie ca. 15 bis 20% der Patienten in den ersten 24 Monaten nach Behandlungsbeginn rezidivieren, was auch als POD24 bezeichnet wird [37-41]. Die Erkrankungen dieser Patienten haben in der Regel einen ungünstigen Verlauf, mit einem medianen OS von <5 Jahren [38, 39]. In einer retrospektiven Analyse mit FL Patienten, die eine Behandlung mit R-CHOP erhielten, zeigte sich, dass fünf Jahre nach Beginn der Behandlung nur noch 50% der POD24-Patienten lebten, während dieser Wert für die Patienten ohne POD24 bei über 90% lag [40]. Auch in späteren Therapielinien und nach mehreren Rezidiven haben Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein frühes Rezidiv erlitten, eine schlechtere Prognose als Patienten ohne POD24. Patienten mit POD24 und weiteren Rezidiven im Krankheitsverlauf, wie die im vorliegenden Dossier betrachteten 4L+ Patienten, stellen daher eine besonders

schwierig zu behandelnde Population mit bisher unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten dar [38, 39]. Als mögliche Behandlungsoption im ersten Rezidiv kommt eine Salvagetherapie, gefolgt von einer hochdosierten Chemotherapie (HDC) und aSZT infrage. Die Indikation zur aSZT wird unter Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes, der Begleiterkrankungen, der Organfunktionen und des Therapiewunsches des Patienten individuell gestellt [2]. Dabei ist es wichtig, das Risiko akuter und langfristiger Toxizität einzubeziehen. Ein großes Problem ist das Risiko für eine spätere Entwicklung sekundärer Malignome, einschließlich myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) [42, 43]. Grundsätzlich zeigen sich bei der aSZT gute Ergebnisse hinsichtlich des PFS (Median 9,7 Jahre) und des OS (Median 21,3 Jahre) [39, 44, 45]. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass die Empfehlung zur HDC und aSZT in dieser Situation lediglich auf retrospektiven Analysen beruht, und aufgrund des fortgeschrittenen Alters für viele Patienten nicht infrage kommt [46, 47]. Des Weiteren wird sie vor allem als Zweitlinientherapie bei POD24-Patienten angewendet und spielt im vorliegenden Anwendungsgebiet des r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien nur eine untergeordnete Rolle. Dementsprechend wurde eine aSZT auch vom G-BA als Komparator in diesem Anwendungsgebiet ausgeschlossen [48, 49].

Für Patienten, die auf mindestens zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, steht der PI3K-Inhibitor Idelalisib zur Verfügung, welcher Gesamtansprechraten und vollständige Ansprechraten (Complete Response, CR) von 55,6% bzw. 16,7% erreicht, mit einem medianen PFS von 11,0 Monaten [50]. Allerdings geht diese Dauertherapie mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen einher (Diarrhöen, Pneumonien, opportunistische Infektionen), die die Anwendbarkeit als ambulante Therapie bei älteren Patienten mit Komorbiditäten erheblich erschweren und eine obligate anti-bakterielle Prophylaxe und ein Cytomegalievirus-Monitoring erfordern [1, 2].

Eine weitere Therapieoption für erwachsene Patienten mit r/r FL ist die alloSZT, welche jedoch bei indolenten Lymphomen nur selten durchgeführt wird, da nur wenige Patienten dafür in Betracht kommen [2]. Generell ist die alloSZT zwar mit niedrigeren Rückfallraten verbunden als die aSZT, allerdings steht bei der alloSZT eine 5-Jahres-Inzidenz transplantationsbedingter Mortalität (Transplant-Related-Mortality, TRM) von 29% (z. B. aufgrund von Graft-versus-Host Disease [GvHD]) einer 5-Jahres-Überlebensrate von 61% gegenüber [51]. Darüber hinaus führen chronische GvHD-Effekte bei etwa einem Viertel der überlebenden transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [2, 52].

In der Regel kommen die aSZT und die alloSZT in späteren Therapielinien, wie dem hier betrachteten Anwendungsgebiet mit Patienten nach mindestens drei systemischen Therapien, nicht mehr in Betracht. Aufgrund ihres Alters und/oder aufgrund von Komorbiditäten sind die meisten FL-Patienten auch keine Kandidaten mehr für eine alloSZT mit reduzierter Intensität der konditionierenden Chemotherapie [53]. Die Einführung der CAR-T-Zelltherapie in die Behandlung des FL hat das Potenzial, die Prognose stark zu verbessern und das Behandlungsparadigma für stark vorbehandelte Patienten und solche mit Hochrisiko-Merkmalen (z. B. POD24) drastisch zu verändern. Neben Axi-Cel steht die

CAR-T-Zelltherapie Tisa-Cel für die Behandlung von r/r FL-Patienten zur Verfügung. Ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der beiden CAR-T-Zelltherapien ist derzeit aufgrund großer Unterschiede in den Zulassungsstudien ZUMA-5 und ELARA sowie unterschiedlicher Zielpopulationen gemäß Label (Axi-Cel 4L+, Tisa-Cel 3L+) nicht möglich [54, 55].

Bedarfsdeckung durch Axi-Cel

Die autologe CAR-T-Zelltherapie Axi-Cel stellt für die Behandlung von Patienten mit r/r FL einen neuen Therapieansatz dar, der sich von den etablierten Therapien deutlich unterscheidet. Dies gilt sowohl hinsichtlich des Wirkmechanismus als auch in Bezug auf die Effektivität der Behandlung bei Patienten mit r/r FL.

Die neuartige Technologie der CAR-T-Zellen wird bereits erfolgreich zur Behandlung maligner Lymphome eingesetzt. Die CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel ist für die Behandlung von Patienten mit DLBCL und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) zugelassen [56]. In den USA wurde Axi-Cel bereits im März 2021 für die Behandlung erwachsener Patienten mit r/r FL nach zwei oder mehr Therapien durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen [57].

Mit Axi-Cel steht somit eine neue Therapieoption für erwachsene Patienten mit r/r FL zur Verfügung, die auf das Erreichen einer Langzeitremission sowie die Verlängerung des Überlebens abzielt. Innerhalb der Studie ZUMA-5 wurde in der hier betrachteten Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien ein medianes PFS von 40,2 Monaten erreicht. Zudem lag der Anteil der FL-Patienten mit einem objektiven Ansprechen (Objective Response Rate, ORR) über 90% und mit einem CR bei fast 80%, Ergebnisse, die mit den etablierten Chemotherapieregimen und neueren zielgerichteten Therapien bisher nicht erreicht werden konnten. Lediglich mit der ebenfalls kürzlich für das FL zugelassenen CAR-T-Zelltherapie Tisa-Cel konnten in der Zulassungsstudie ELARA ähnlich hohe Ansprechraten erreicht werden, wobei zu beachten ist, dass Unterschiede bezüglich der Patientenpopulation sowie des Studiendesigns keinen direkten Vergleich der beiden Therapien erlauben. Die mediane Beobachtungsdauer der Follow-up Daten für FL-Patienten betrug in der ELARA-Studie zudem nur 28,9 Monate, gegenüber 41,7 Monaten in der Studie ZUMA-5 [58]. Die Wirksamkeit von Axi-Cel wird weiterhin dadurch bestätigt, dass in der ZUMA-5-Studie das mediane OS bei einer medianen Beobachtungsdauer von etwa 42 Monaten noch nicht erreicht wurde. Diese Ergebnisse sind besonders eindrücklich, wenn man berücksichtigt, dass die Studie stark vorbehandelte Patienten und Patienten mit hohem Risiko einschloss, wie z. B. Patienten mit POD24 oder einem hohen FLIPI-Score (jeweils etwa 50% der Patienten) (siehe Modul 4).

Im Vergleich zur alloSZT kommen für die CAR-T-Zelltherapie mit Axi-Cel auch noch Patienten in höherem Alter und mit stärkerer Vorbehandlung infrage. Auch die Chemosensitivität der Patienten stellt für die CAR-T-Zelltherapie einen weniger limitierenden Faktor dar. Unter anderem muss vor der Gabe von CAR-T-Zellen kein PR oder CR erreicht

werden und somit ist auch nach einer Salvagetherapie keine stark belastende HDC zur vollständigen Eliminierung von Tumorzellen notwendig, die für viele Patienten aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht mehr infrage kommt. Es ist zwar möglich, vor der Stammzelltransplantation eine intensitätsreduzierte Konditionierung durchzuführen, auch diese ist jedoch schlechter verträglich als die Konditionierung vor einer CAR-T-Zelltherapie. Hier wird lediglich eine dreitägige Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid eingesetzt, die der Reduzierung körpereigener Immunzellen dient, sodass günstige Bedingungen für die Expansion der infundierten CAR-T-Zellen geschaffen werden [59]. Aufgrund der intensiveren Konditionierung vor einer alloSZT sowie der nachfolgend notwendigen Immunsuppression ist bei Patienten, die eine alloSZT erhalten, auch das Risiko schwerer und tödlicher infektiöser Komplikationen sehr viel höher als bei Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapie erhalten. Die TRM-Rate der alloSZT beträgt etwa 15-20% [53].

Zudem sind die unter CAR-T-Zelltherapien am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (Zytokin-Freisetzungssyndrom [Cytokine Release Syndrome, CRS], Neurotoxizität) in der Regel nur transient und vollständig reversibel [60]. Eine alloSZT ist dagegen häufig mit langfristig anhaltenden Nebenwirkungen wie chronischer GvHD verbunden, die sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken [52]. Auch andere Therapiealternativen können mit langfristig anhaltenden Nebenwirkungen verbunden sein.

Darüber hinaus besteht ein weiterer Vorteil der CAR-T-Zelltherapie in ihrer einmaligen Gabe: Während Chemotherapien grundsätzlich mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden sind und auch die zielgerichteten Therapien über einen längeren Zeitraum gegeben werden müssen, wird Axi-Cel ebenso wie die anderen bisher zugelassenen CAR-T-Zelltherapien in der Regel nur einmalig verabreicht. In Einzelfällen kann nach einem initialen Ansprechen und späteren Progress auch eine erneute Gabe von Axi-Cel in Betracht gezogen werden. In der ZUMA-5-Studie erhielten elf FL-Patienten eine zweite Behandlung mit Axi-Cel [54].

Für FL-Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung stellt Axi-Cel somit eine neue, vielversprechende Therapieoption dar.

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.

Axi-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien [56]. Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Prävalenz und Inzidenz des FL bei erwachsenen Patienten in Deutschland geschätzt, zudem wird jeweils auf alters- bzw. geschlechtsspezifische Unterschiede eingegangen.

Prävalenz des FL in Deutschland

Gilead hat beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) eine Sonderauswertung zum ICD-10 Code C82 Follikuläres Lymphom beauftragt. Angefragt wurden die 1- und die 10-Jahresprävalenz sowie die Inzidenz (Fallzahlen) des FL in Deutschland. Die 10-Jahresprävalenz konnte vom RKI aus methodischen Gründen nicht bereitgestellt werden, es wurde deswegen auf die 5-Jahresprävalenz zurückgegriffen. Nur für die 1- und 5-Jahresprävalenz kann das RKI auf Daten aus der flächendeckenden Krebsregistrierung zurückgreifen (Jahr 2018 bzw. Jahr 2014 bis 2018), für die Schätzung der 10-Jahresprävalenz stehen nur unzureichende Daten zur Verfügung was mit zu großen Unsicherheiten verbunden ist um valide Schätzer zu berechnen [61, 62]. Die Verwendung der 5-Jahresprävalenz erscheint allerdings vor dem Hintergrund reduzierter medianer Überlebenszeiten bei Patienten mit FL, die drei oder mehr Therapielinien erhalten haben, adäquat [17-19].

Die Daten der Sonderauswertung des RKI stellen die Basis der epidemiologischen Berechnungen dar. Trotz der resultierenden detaillierten Zahlen zu Prävalenz und Inzidenz verbleiben diverse Unsicherheiten, die hier kurz diskutiert werden sollen. Zunächst resultiert aus der Abfrage des gesamten ICD-10 Codes C82 eine Überschätzung sowohl aufgrund des eingeschlossenen kutanen Follikelzentrumslymphoms (C82.6) als auch durch den Einschluss von Patienten mit Grad IIIb FL (enthalten in C82.2). Patienten mit kutanem Follikelzentrumslymphom werden in der Versorgungsrealität per Exzision behandelt und kommen für eine Therapie mit Axi-Cel in der Regel nicht infrage [2]. Ein FL des Grad IIIb dagegen stellt einen aggressiven Tumor vergleichbar einem DLBCL dar und muss dementsprechend behandelt werden, daher sind diese Patienten nicht Teil des zu bewertenden Anwendungsgebiets von Axi-Cel [2]. Das RKI kann zum jetzigen Zeitpunkt leider noch keine Daten spezifisch zu C82.4 (FL Grad IIIb) liefern, die geschätzten Zahlen sind daher potenziell überschätzt. Die 5-Jahresprävalenz wurde vom RKI auf der Grundlage der inzidenten FL-Fälle

hochgerechnet, allerdings konnte aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht auf die im ZfKD etablierte Methode der 5-Jahresprävalenzschätzung aus den geschätzten Inzidenzraten für Deutschland und den absoluten Überlebensraten (nach Alter, Geschlecht, Lokalisation und Kalenderjahr) aus ausgewählten Referenz-Regionen zurückgegriffen werden. Die 5-Jahresprävalenzen sind daher lediglich eine Hochrechnung auf Grundlage der gezählten inzidenten Fälle der ICD-10 Viersteller [61, 62]. Es wurde somit keine jährliche Sterberate in der Schätzung der 5-Jahresprävalenz berücksichtigt, woraus eine Überschätzung resultiert. Beim ZfKD können die jährlichen Todesfälle für das FL abgerufen werden. Aus diesen Daten können die kumulierten Todesfälle der zurückliegenden fünf Jahre berechnet und von den vom RKI geschätzten 5-Jahresprävalenzen abgezogen werden um diese Überschätzung zu adressieren [63].

In den nachfolgenden Tabellen werden gerundete Zahlen dargestellt, im Dokument zu den epidemiologischen Berechnungen wird jedoch nicht mit gerundeten Zahlen gerechnet, daher können kleinere Abweichungen in den berichteten Zahlen entstehen.

Tabelle 3-2: 1- und 5-Jahresprävalenz des FL (C82) im Jahr 2018 in Deutschland (Fallzahlen)

2018	Frauen	Männer	Gesamt
Follikuläres Lymphom (C82)			
1-Jahresprävalenz	1.553	1.550	3.103
5-Jahresprävalenz	6.865	6.521	13.386 ^a
a: In der Sonderauswertung des RKI für die 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland wurde keine Sterberate berücksichtigt. Beim ZfKD können für das FL in Deutschland detaillierte Daten zu Todesfällen abgerufen werden, diese Todesfälle wurden hier berücksichtigt. FL: Follikuläres Lymphom; RKI: Robert Koch Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: [63]			

Für das Jahr 2018 ergeben sich aus der Sonderauswertung des RKI insgesamt zwischen 3.103 (1-Jahresprävalenz) und 13.386 (5-Jahresprävalenz) prävalente erwachsene FL-Patienten in Deutschland (Tabelle 3-2).

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben liegt das mediane Erkrankungsalter für das FL in Deutschland bei 60-65 Jahren, wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind als Männer [1, 2]. Diese Unterschiede nach Alter und Geschlecht der Patienten können auch den Daten aus der Sonderauswertung des RKI entnommen werden (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: 1- und 5-Jahresprävalenz des FL (C82) im Jahr 2018 in Deutschland nach Altersklassen und Geschlecht (Fallzahlen)

2018	Follikuläres Lymphom (C82)			
	1-Jahresprävalenz		5-Jahresprävalenz ^a	
Altersklassen	weiblich	männlich	weiblich	männlich
18-44	62	106	305	473
45-54	202	221	911	1.028
55-64	324	366	1.625	1.572
65-74	439	419	1.903	1.699
≥75	527	439	2.120	1.750
Gesamt	1.553	1.550	6.865	6.521

a: In der Sonderauswertung des RKI für die 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland wurde keine Sterberate berücksichtigt. Beim ZfKD können für das FL in Deutschland detaillierte Daten zu Todesfällen abgerufen werden, diese Todesfälle wurden hier berücksichtigt.
 FL: Follikuläres Lymphom; RKI: Robert Koch Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
 Quelle: [63]

Die höchste 1- bzw. 5-Jahresprävalenz ist in der Altersklasse ≥ 75 Jahre zu verzeichnen, insgesamt sind etwas mehr Frauen als Männer betroffen. Allerdings ist dies erst in den Altersklassen ab 55 Jahren ersichtlich, davor sind Männer etwas häufiger betroffen (Tabelle 3-3).

Inzidenz des FL in Deutschland

Das FL gilt als seltenes Leiden (maximal 5 Patienten/100.000 Einwohner in der Europäischen Union [EU]), was auch aus der Sonderauswertung des RKI zum FL (C82) im Jahr 2018 hervorgeht (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Inzidenz des FL (C82) im Jahr 2018 in Deutschland insgesamt sowie nach Altersklassen und Geschlecht (Fallzahlen)

2018	Follikuläres Lymphom (C82)		
Inzidenz (Fallzahl)	3.161		
Inzidenz (Rate pro 100.000)	3,80		
Altersklassen	weiblich	männlich	Gesamt
15-44	76	117	193
45-54	215	233	448
55-64	359	373	732
65-74	457	425	882
≥75	466	440	906
Gesamt	1.573	1.588	3.161
FL: Follikuläres Lymphom Quelle: [63]			

Im Jahr 2018 waren in Deutschland 3.161 FL-Patienten inzident, dies entspricht einer Rate von 3,80 FL-Patienten pro 100.000 Einwohner in Deutschland. Aufgeschlüsselt nach Altersklassen und Geschlecht ergeben sich sehr ähnliche Fallzahlen für die Geschlechter in den verschiedenen Altersklassen. Wie bei der Prävalenz ist auch die Inzidenz in der Altersklasse der Patienten ≥75 Jahre am höchsten (Tabelle 3-4) [63].

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.

Entwicklung der Inzidenz des FL in Deutschland

Es sind keine Hinweise aus der Literatur bekannt die eine grundlegende Änderung der Prävalenz und Inzidenz des FL in Deutschland in den nächsten fünf Jahren erwarten lassen. Das RKI schreibt dazu in seiner Sonderauswertung:

„Aufgrund einer zunehmend älteren Bevölkerung ist jedoch eine Zunahme der inzidenten und prävalenten Fälle der ALL und FL für die nahe Zukunft auch weiterhin zu erwarten (sofern die pandemiebedingte Übersterblichkeit deutlich nachlässt: 2020 und vor allem 2021 ist die Zahl der über 75-jährigen in Deutschland erstmals nach Jahrzehnten leicht gesunken)“ [62].

Anhand der Inzidenz-Fallzahlen von 2014 bis 2018 aus der Sonderauswertung des RKI ergibt sich eine nahezu Gleichverteilung auf die Geschlechter und eine durchschnittliche Abnahme der Fallzahlen von 0,22% pro Jahr (Tabelle 3-5) [63].

Tabelle 3-5: Inzidenz des FL in Deutschland in den Berichtsjahren 2014-2018 getrennt nach Geschlecht und Angaben zur jährlichen und durchschnittlichen Veränderung der Fallzahlen

Inzidenz (Fallzahl) Follikuläres Lymphom (C82)				
Jahr	weiblich	männlich	Insgesamt	Veränderung zum Vorjahr
2014	1.686	1.517	3.203	n. b.
2015	1.625	1.616	3.241	1,19%
2016	1.763	1.665	3.428	5,77%
2017	1.609	1.577	3.186	-7,06%
2018	1.573	1.588	3.161	-0,78%
Durchschnittliche Veränderung				-0,22%
FL: Follikuläres Lymphom; n. b.: nicht berechenbar Quelle: [63]				

Unter der Berücksichtigung dieser Veränderungsrate wird die Inzidenz von 2018 zunächst bis 2023 und anschließend für die nächsten fünf Jahre (bis 2028) fortgeschrieben (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Fortschreibung der Inzidenz des FL in Deutschland bis 2028 (Fallzahlen)

Follikuläres Lymphom (C82)			
Inzidenzveränderungsrate (Durchschnitt 2014-2018): -0,22%			
Jahr	weiblich	männlich	Gesamt
2018	1.573	1.588	3.161
2019	1.570	1.588	3.154
2020	1.566	1.584	3.147
2021	1.563	1.581	3.140
2022	1.559	1.577	3.133
2023	1.556	1.574	3.126
2024	1.552	1.570	3.119
2025	1.549	1.567	3.112
2026	1.545	1.563	3.105
2027	1.542	1.560	3.098
2028	1.538	1.557	3.092
FL: Follikuläres Lymphom Quelle: [63]			

Entwicklung der 1-Jahres- und 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland

Auch für die 1-Jahres- und 5-Jahresprävalenz lässt sich aus der Sonderauswertung des RKI eine durchschnittliche Veränderung für die Jahre 2014-2018 berechnen. Es ergibt sich eine nahezu Gleichverteilung auf die Geschlechter für die Berichtsjahre 2014-2018 für die

1-Jahresprävalenz, in der 5-Jahresprävalenz ist dagegen eine größere Anzahl weiblicher FL-Patientinnen zu verzeichnen. Für die 1-Jahresprävalenz ergibt sich aus den Fallzahlen der Berichtsjahre 2014-2018 eine durchschnittliche Abnahme der Fallzahlen von -2,26% pro Jahr, die 5-Jahresprävalenz des FL bleibt nahezu unverändert mit einer minimalen Zunahme von 0,06% pro Jahr (Tabelle 3-7) [63].

Tabelle 3-7: 1- und 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland in den Berichtsjahren 2014-2018 getrennt nach Geschlecht und Angaben zur jährlichen und durchschnittlichen Veränderung der Fallzahlen

1-Jahresprävalenz Follikuläres Lymphom (C82)				
Jahr	weiblich	männlich	Insgesamt	Veränderung zum Vorjahr
2014	1.823	1.604	3.427	n. b.
2015	1.713	1.719	3.432	0,14%
2016	1.842	1.817	3.659	6,61%
2017	1.691	1.637	3.328	-9,05%
2018	1.553	1.550	3.103	-6,76%
Durchschnittliche Veränderung				-2,26%
5-Jahresprävalenz Follikuläres Lymphom (C82)^a				
Jahr	weiblich	männlich	Insgesamt	Veränderung zum Vorjahr
2014	7.168	6.199	13.367	n. b.
2015	7.121	6.373	13.494	0,95%
2016	7.250	6.569	13.819	2,41%
2017	7.176	6.630	13.806	-0,10%
2018	6.865	6.521	13.386	-3,04%
Durchschnittliche Veränderung				0,06%
a: In der Sonderauswertung des RKI für die 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland wurde keine Sterberate berücksichtigt. Beim ZfKD können für das FL in Deutschland detaillierte Daten zu Todesfällen abgerufen werden, diese Todesfälle wurden hier berücksichtigt.				
FL: Follikuläres Lymphom; n. b.: nicht berechenbar; RKI: Robert Koch Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten				
Quelle: [63]				

Unter Berücksichtigung dieser Veränderungsdaten werden die 1-Jahres- und die 5-Jahresprävalenz von 2018 zunächst bis 2023 und anschließend für die nächsten fünf Jahre (bis 2028) fortgeschrieben (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Fortschreibung der 1-Jahres und 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland bis 2028 (Fallzahlen)

Follikuläres Lymphom (C82)						
Prävalenzveränderungsrate (Durchschnitt 2014-2018): -2,26% (1-Jahresprävalenz) bzw. 0,06% (5-Jahresprävalenz)						
Jahr	weiblich		männlich		Insgesamt	
	1-Jahres- prävalenz	5-Jahres- prävalenz^a	1-Jahres- prävalenz	5-Jahres- prävalenz^a	1-Jahres- prävalenz	5-Jahres- prävalenz^a
2018	1.553	6.865	1.550	6.521	3.103	13.386
2019	1.518	6.869	1.515	6.525	3.033	13.394
2020	1.483	6.873	1.481	6.529	2.964	13.401
2021	1.450	6.876	1.447	6.533	2.897	13.409
2022	1.417	6.880	1.414	6.536	2.831	13.416
2023	1.385	6.884	1.382	6.540	2.767	13.424
2024	1.354	6.888	1.351	6.544	2.705	13.432
2025	1.323	6.892	1.321	6.547	2.644	13.439
2026	1.293	6.896	1.291	6.551	2.584	13.447
2027	1.264	6.900	1.261	6.555	2.525	13.454
2028	1.235	6.904	1.233	6.558	2.468	13.462

a: In der Sonderauswertung des RKI für die 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland wurde keine Sterberate berücksichtigt. Beim ZfKD können für das FL in Deutschland detaillierte Daten zu Todesfällen abgerufen werden, diese Todesfälle wurden hier berücksichtigt.
 FL: Follikuläres Lymphom; RKI: Robert Koch Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten
 Quelle: [63]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 (Axi-Cel)	190 (71–308)	167 (63–271)
Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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 wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien [56].

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Prävalenz des FL bei erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) in Deutschland hergeleitet. Zur Schätzung der Zielpopulation wird basierend auf der 1-Jahres- und der 5-Jahresprävalenz eine Spanne von FL-Patienten für jede Therapielinie abgeschätzt. Zur Herleitung von Annahmen für Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den verschiedenen Therapielinien wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Es konnten keine Studien für Deutschland identifiziert werden. Als beste verfügbare Evidenz aus Europa für die Ableitung von Übergangswahrscheinlichkeiten konnten zwei Beobachtungsstudien aus Spanien identifiziert werden [17, 64].

Es wurden in beiden Publikationen konsekutive erwachsene Patienten mit Grad I bis IIIa FL eingeschlossen. Patienten mit FL vom Grad IIIb wurden nicht berücksichtigt, der hier relevante Berichtszeitraum liegt in den vergangenen zwei Dekaden (2001-2017). Aus den beiden Studien ergeben sich die in Tabelle 3-10 berichteten Übergangswahrscheinlichkeiten für die erste bis vierte Therapielinie.

Das FL ist, wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, eine Erkrankung des höheren Alters (durchschnittliches Erkrankungsalter 60-65 Jahre). In der deutschen Versorgungsrealität ist beobachtendes Abwarten (watch & wait) für einen nicht unerheblichen Teil der Patienten mit niedriger Tumorlast und asymptomatischem Krankheitsverlauf das gemäß Leitlinie empfohlene Vorgehen [2]. Es wird daher auch für die Erstlinienbehandlung eine Übergangswahrscheinlichkeit abgeleitet. In der Publikation von Rivas-Delgado et al. wurden von den 569 eingeschlossenen Patienten 348 in der Erstlinie behandelt (61,2%) [17], in der Studie von Monzas et al wurden 162 von 231 Patienten in der Erstlinie behandelt (70,1%) [64]. Eine Indikation zur Behandlung wurde jeweils nach den etablierten und anerkannten GELF-Kriterien festgestellt [1, 2].

Tabelle 3-10: Herangezogene Studien zur Ableitung von Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den verschiedenen Therapielinien

Studie	Rivas-Delgado et al. [17]	Mozas et al. [64]	
Berichtszeitraum	2001-2009	2010-2017	
Land	Spanien	Spanien	
Patienten N	569	231	
Therapielinie	Übergangswahrscheinlichkeit		Durchschnitt
Erstlinie	348/569 (61,2%)	162/231 (70,1%)	65,6%
Zweitlinie	111/348 (31,9%)	46/198 (23,2%)	27,6%
Drittlinie	41/111 (36,9%)	15/46 (32,6%)	34,8%
Viertlinie	15/41 (36,6%)	N/A	36,6%
N/A: Nicht verfügbar (not available)			
Quelle: [63]			

Die Versorgungssituation von erwachsenen FL-Patienten ist grundsätzlich zwischen Spanien und Deutschland vergleichbar, daher werden die berechneten durchschnittlichen Übergangswahrscheinlichkeiten zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Ableitung der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung und in der GKV in Deutschland (Spanne jeweils basierend auf 1- bzw. 5-Jahresprävalenz)

Prävalenz des FL in der Gesamtbevölkerung und der GKV (88,1%) in Deutschland
<u>Gesamtbevölkerung</u> 8.245 (3.103 bis 13.386 ^a)
<u>GKV Versicherte</u> 7.260 (2.732 bis 11.787)
65,6% der FL-Patienten werden in der Erstlinie behandelt
<u>Gesamtbevölkerung</u> 5.412 (2.037 bis 8.787)
<u>GKV Versicherte</u> 4.766 (1.794 bis 7.738)
27,6% der FL-Patienten (aus der Erstlinie) werden in der Zweitlinie behandelt
<u>Gesamtbevölkerung</u> 1.492 (561 bis 2.422)
<u>GKV Versicherte</u> 1.314 (494 bis 2.133)
34,8% der FL-Patienten (aus der Zweitlinie) werden in der Drittlinie behandelt
<u>Gesamtbevölkerung</u> 519 (195 bis 842)
<u>GKV Versicherte</u> 457 (172 bis 742)
36,6% der FL-Patienten (aus der Drittlinie) werden in der Viertlinie behandelt
<u>Gesamtbevölkerung</u> 190 (71 bis 308)
<u>GKV Versicherte</u> 167 (63 bis 271)
a: In der Sonderauswertung des RKI für die 5-Jahresprävalenz des FL in Deutschland wurde keine Sterberate berücksichtigt. Beim ZfKD können für das FL in Deutschland detaillierte Daten zu Todesfälle abgerufen werden, diese Todesfälle wurden hier berücksichtigt. FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; RKI: Robert Koch Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: [63]

In der Viertlinie sind im Mittel 167 (63-271) erwachsene FL-Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und 190 (71-308) FL-Patienten in der Gesamtbevölkerung in Deutschland zu erwarten.

Diese Patienten kommen prinzipiell gemäß Zulassungsstatus für eine Therapie mit Axi-Cel infrage. Es ist jedoch zu beachten, dass die tatsächliche Zahl der behandelten Patienten durch weitere Faktoren beeinflusst wird, wie z. B. andere im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe, die Vortherapien, oder die patientenindividuelle Eignung für die Therapie mit

Axi-Cel. In der Versorgungsrealität wird daher eine niedrigere Anzahl von FL-Patienten erwartet. Dies wird in Abschnitt 3.3.6 weiter erläutert.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 (Axi-Cel)	Erwachsenen Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Beträchtlich (Anhaltspunkt)	167 (63–271)
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FL: Follikuläres Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im Abschnitt 3.2.3 wurden Daten aus einer Sonderauswertung des RKI mit eigenen Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz des FL bei erwachsenen Patienten in Deutschland berichtet. Im Abschnitt 3.2.4 wurde ausgehend von den berichteten Zahlen die Zielpopulation für Axi-Cel im zu bewertenden Anwendungsgebiet hergeleitet. Auf die in Abschnitt 3.2.4 berechnete Zielpopulation wird an dieser Stelle verwiesen. Es wurden vom G-BA keine unterschiedlichen Patientengruppen im Anwendungsgebiet r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien bestimmt, der Zusatznutzen wird deshalb für die gesamte Zielpopulation abgeleitet [49].

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 und des therapeutischen Bedarfs diente medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur, insbesondere in Form von Übersichtsartikeln. Zudem wurden relevante Leitlinien und Dokumente des pharmazeutischen Unternehmers und der EMA verwendet.

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des FL in Deutschland wurden Daten aus einer Sonderauswertung des RKI sowie eigene Berechnungen herangezogen. Annahmen zu den Übergangswahrscheinlichkeiten aus den verschiedenen Therapielinien wurden nach einer orientierenden Literaturrecherche aus der medizinisch-wissenschaftlichen Fachliteratur entnommen.

Angaben zum Bevölkerungsstand und zur Anzahl der GKV-Mitglieder wurden den Internetseiten des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Follikuläres Lymphom. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 26.04.2023]
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3 -Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Version 1.0 – Juni 2020.
3. Ghia P, Nadel B, Sander B, Stamatopoulos K, Stevenson FK. Early stages in the ontogeny of small B-cell lymphomas: genetics and microenvironment. *J Intern Med.* 2017;282(5):395-414.
4. Bogusz AM, Bagg A. Genetic aberrations in small B-cell lymphomas and leukemias: molecular pathology, clinical relevance and therapeutic targets. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(9):1991-2013.
5. Schmidt C, Fingerle-Rowson G, Boehme A, Brendel K, Fischer R, Gonnermann M, et al. Changes in the diagnosis and treatment of patients with low grade lymphoma in Germany: years 2006–2009. *Leukemia & Lymphoma.* 2015;56(3):694-702.
6. Kukreti V, Petersen P, Pintilie M, Tsang R, Crump M, Gospodarowicz M. Extranodal Follicular Lymphoma - a Retrospective Review and Comparison with Localized Nodal Follicular Lymphoma. *Blood.* 2004;104(11):1375.
7. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E, Holte H, Delabie J, Smeland EB, et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *British Journal of Haematology.* 2012;156(2):225-33.
8. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2004;104(5):1258-65.
9. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1111-22.
10. Ziegler J. Market Overview. 2014.
11. Sandoval-Sus J, Chavez JC. The role of axicabtagene ciloleucel as a treatment option for patients with follicular/marginal zone lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:20406207211017788.
12. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer.* 2013;119(20):3662-71.
13. Fenske TS. Why Is Stem Cell Transplant So Underused in Follicular Lymphoma? 2013.
14. Lunning MA, Migliacci JC, Hilden P, Devlin SM, Castro-Malaspina H, Giralto S, et al. The potential benefit of allogeneic over autologous transplantation in patients with very

- early relapsed and refractory follicular lymphoma with prior remission duration of ≤ 12 months. *Br J Haematol.* 2016;173(2):260-4.
15. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation.* 2013;48(11):1409-14.
 16. Link BK, Day BM, Zhou X, Zelenetz AD, Dawson KL, Cerhan JR, et al. Second-line and subsequent therapy and outcomes for follicular lymphoma in the United States: data from the observational National LymphoCare Study. *Br J Haematol.* 2019;184(4):660-3.
 17. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol.* 2019;184(5):753-9.
 18. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer Journal.* 2020;10(7):74.
 19. Kanters S, Ball G, Kahl B, Wiesinger A, Limbrick-Oldfield EH, Sudhindra A, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥ 2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023;23(1):74.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Obinutuzumab (D-673 + D-674). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-691/2021-09-27_Wortprotokoll_Obinutuzumab_D-673_674.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]
 21. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(3):298-308.
 22. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 23. Cheson BD, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(22):2259-66.
 24. Secura Bio Limited. Fachinformation Copiktra® Hartkapseln (Duvelisib). Stand: Juli 2022.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Duvelisib (D-786). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-790/2022-06-07_Wortprotokoll_Duvelisib-D-786.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]
 26. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: Oktober. 2022.
 27. Roche Pharma AG. Fachinformation Lunsumio® Konzentrat (Mosunetuzumab). Stand: Juni 2022.

28. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas. 2023. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>. [Zugriff am: 27.03.2023]
29. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1331-44.
30. Townsend W, Buske C, Cartron G, Cunningham D, Dyer MJS, Gribben JG, et al. Comparison of efficacy and safety with obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: Updated results from the phase III Gallium Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):8023-.
31. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Kardiotoxizität onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10):161-8.
32. Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *American Journal of Hematology*. 2020;95(3):316-27.
33. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln (Lenalidomid). Stand: Februar. 2023.
34. Gaitzsch E, Passerini V, Khatamzas E, Strobl CD, Muenchhoff M, Scherer C, et al. COVID-19 in Patients Receiving CD20-depleting Immunochemotherapy for B-cell Lymphoma. *Hemasphere*. 2021;5(7):e603.
35. Duléry R, Lamure S, Delord M, Di Blasi R, Chauchet A, Hueso T, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol*. 2021;96(8):934-44.
36. Perry C, Luttwak E, Balaban R, Shefer G, Morales MM, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5(16):3053-61.
37. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9759):42-51.
38. Casulo C, Barr PM. How I treat early-relapsing follicular lymphoma. *Blood*. 2019;133(14):1540-7.
39. Rodgers TD, Casulo C, Boissard F, Launonen A, Parreira J, Cartron G. Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies. *Oncology and Therapy*. 2021;9(2):329-46.
40. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-22.
41. Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster H, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in FL from 5,225 Patients on 13 Clinical Trials. *Blood*. 2021;139(11):1684-93.
42. Norman JE, Schouten HC, Dreger P, Robinson SP. The role of stem cell transplantation in the management of relapsed follicular lymphoma in the era of targeted therapies. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54(6):787-97.

43. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, Michenet P, Le Gouill S, Berthou C, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood*. 2009;113(5):995-1001.
44. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández-García MT, et al. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment. *Hematological Oncology*. 2018;36(5):765-72.
45. Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández-García MT, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017;23(10):1631-40.
46. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(6):1172-9.
47. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1163-71.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-093. 2021.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-342. 2023.
50. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Idelalisib). Stand: September. 2021.
51. Sureda A, Zhang M-J, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer*. 2018;124(8):1733-42.
52. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;114(1):7-19.
53. Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic Transplantation for Follicular Lymphoma: Does One Size Fit All? *Journal of oncology practice*. 2017;13(12):798-806.
54. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;23(1):91-103.
55. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*. 2022;28(2):325-32.
56. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® Infusionsdispersion (Axicabtagene-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
57. Kite Pharma Inc. Prescribing Information YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel). 2022.

58. Dreyling M, Dickinson M, Martinez Lopez J, Kolstad A, Butler JP, Ghosh M, et al. Long-Term Clinical Outcomes and Correlative Efficacy Analyses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL) Treated with Tisagenlecleucel in the Elara Trial. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1459-63.
59. Kite Pharma Inc. Clinical Study Protocol KTE-C19-105: A Phase 2 Multicenter Study Of Axicabtagene Ciloleucel In Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-5). 2020.
60. June CH, O'Connor RS, Kawalekar OU, Ghassemi S, Milone MC. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361-5.
61. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Änderungsbescheid zum Antrag von Gilead Sciences vom 24.01.2022 auf Nutzung des Datensatzes nach § 8 Bundeskrebregisterdatengesetz. Stand 22. März 2022.
62. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut. Bescheid zum Antrag von Gilead Sciences vom 24.01.2022 auf Nutzung des Datensatzes des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut nach § 8 Bundeskrebregisterdatengesetz Stand: 25. Februar 2022.
63. Gilead Sciences GmbH. Epidemiologische Berechnungen - Follikuläres Lymphom. 2023.
64. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balague O, et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J*. 2020;10(3):31.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Die zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet ist eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Abschnitt 3.3 nur Angaben zur günstigsten und teuersten für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassenen zVT-Option dargestellt. Die Angaben zum Behandlungsmodus, zum Verbrauch und zu den Kosten der übrigen zVT-Optionen sind in der zugehörigen Excel-Tabelle aufgeführt [1]. Dabei werden alle vom G-BA benannten Therapieoptionen berücksichtigt, einschließlich nicht zugelassener Therapien und unabhängig von ihrer klinischen Relevanz. Ausgenommen sind die vom G-BA benannten Regime DHAP, FCM, FM, ICE, MCP jeweils in Kombination mit Obinutuzumab sowie DHAP, ICE jeweils in Kombination mit Rituximab, zu denen sich für das vorliegende Anwendungsgebiet in der Literatur keine Angaben bezüglich Dosierung und Behandlungsmodus finden. Zusätzlich werden als zVT-Optionen die zugelassenen und von der DGHO-Leitlinie empfohlenen Wirkstoffe Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisa-Cel dargestellt.

Details zu allen Berechnungen finden sich in der zugehörigen Excel-Tabelle [1].

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3.1). 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 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff				
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rituximab	Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	1x wöchentlich für 4 Wochen 375 mg/m ² KOF	1 Zyklus	4 Tage
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1	1 Tag
<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>a: Die Bezeichnung der Population/Patientengruppe entspricht der Zielpopulation von Axi-Cel.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FL: Follikuläres Lymphom; KOF: Körperoberfläche; r/r: rezidiert oder refraktär; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel</p>					

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Axi-Cel ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien indiziert. Axi-Cel wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie*Rituximab*

Rituximab als Monotherapie ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit FL im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall hatten. Rituximab wird als intravenöse Infusion in einer Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche (KOF) einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht [3].

Tisagenlecleucel (Tisa-Cel)

Tisa-Cel ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie indiziert. Die Behandlung mit Tisa-Cel erfolgt einmalig per Infusion [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rituximab	Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	1x wöchentlich für 4 Wochen 375 mg/m ² KOF	4 Tage

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Einmalige Infusion	1 Tag
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die Bezeichnung der Population/Patientengruppe entspricht der Zielpopulation von Axi-Cel.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FL: Follikuläres Lymphom; KOF: Körperoberfläche; r/r: rezidiert oder refraktär; 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 3-15 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 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Eine patienten-individuelle Infusion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 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: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml Dispersion

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)
Regime	Wirkstoff			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rituximab	Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	1x wöchentlich für 4 Wochen 375 mg/m ² KOF ≅ 716 mg	3200 mg: 4 Infusionslösungen à 500 mg +12 Infusionslösungen à 100 mg
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	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).
a: Die Bezeichnung der Population/Patientengruppe entspricht der Zielpopulation von Axi-Cel. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; FL: Follikuläres Lymphom; KOF: Körperoberfläche; r/r: rezidiert oder refraktär; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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-CAR-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 – 2×10^6 Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Eine Anpassung der Dosierung oder Konzentration durch den verabreichenden Arzt ist nicht vorgesehen [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie*Rituximab*

Die Angaben zur Dosierung der Monotherapie mit Rituximab wurden der Fachinformation entnommen [3].

Der Verbrauch von Rituximab richtet sich nach der KOF der Patienten. Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und zur Körpergröße wurden dem Mikrozensus 2021 entnommen. Die KOF wurde anhand der Du Bois-Formel errechnet [5]. Das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen mit 69,2 kg und bei Männern mit 85,9 kg angegeben. Die durchschnittliche Körpergröße für eine erwachsene Frau liegt bei 166 cm und für einen erwachsenen Mann bei 179 cm [6].

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

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

$$O(\text{♀}) = 1,770 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♂}) = 2,050 \text{ m}^2$$

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

$$O(\text{♀/♂}) = 1,910 \text{ m}^2$$

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

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

Tisa-Cel

Die Behandlung mit Tisa-Cel erfolgt patientenindividuell einmalig per Infusion. Es werden dabei gewichtsunabhängig 0,6 bis 6×10^8 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen (ein oder mehrere Infusionsbeutel) infundiert [4].

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis AVP-brutto/ Taxe-VK)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Regime	Wirkstoff			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	282.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Rituximab	RIXATHON 500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	3.639,48 €	3.286,80 € (3.639,48 €-350,68 €-2,00 €)
	RIXATHON 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (2 Stk)		748,07 €	676,14 € (748,07 €-69,93 €-2,00 €)
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	265.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion	265.000,00 € für eine patientenindividuelle Infusion
<p>a: Die Bezeichnung der Population/Patientengruppe entspricht der Zielpopulation von Axi-Cel. AVP: Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FL: Follikuläres Lymphom; KOF: Körperoberfläche; r/r: rezidiert oder refraktär; Stk: Stück; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel</p>				

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Axi-Cel ist gemäß Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt [2]. 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

Rituximab

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

Tisa-Cel

Der Preis für eine einmalige Behandlung mit Tisa-Cel (Kymriah®) beträgt 265.000 €. 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.

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 3-17 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 3.1). 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 3-17: 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 ^a	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	
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei 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 parenteralen Lösung (Hilfstaxe) Fludarabin	3	3	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	3	3	
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Rituximab</i>					
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	1x vor Beginn der Behandlung	1	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4	4	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	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>Tisagenlecleucel</i>					
Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei 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 parenteralen Lösung (Hilfstaxe) Fludarabin	3	3	
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe) Cyclophosphamid	3	3	
<p>a: Die Bezeichnung der Population/Patientengruppe entspricht der Zielpopulation von Axi-Cel. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; r/r: rezidiert oder refraktär; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 [7, 8].

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 KOF und Fludarabin 30 mg/m² KOF und sollte am fünften, vierten und dritten Tag vor der Infusion von Axi-Cel verabreicht werden [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Rituximab

Vor Beginn der Behandlung mit Rituximab sollte gemäß Fachinformation bei allen Patienten eine Testung auf HBV durchgeführt werden. Diese sollte mindestens den Hepatitis-B Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg)-Status und den Hepatitis-B Core Antikörper (Hepatitis B Core Antibody, HBcAb)-Status beinhalten und kann, gemäß lokalen Empfehlungen, mit weiteren geeigneten Markern ergänzt werden [3].

Zudem sollte vor jeder Anwendung mit Rituximab eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) verabreicht werden [3].

Tisa-Cel

Gemäß Fachinformation hat 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 zwei bis sechs Tage vor der Infusion von Tisa-Cel verabreicht werden [4].

Sonstige GKV-Leistungen

Nach der Hilfstaxe sind Zuschläge für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen und für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern abrechenbar [9]. Daher wurden diese GKV-Leistungen für Fludarabin und Cyclophosphamid, und Rituximab pro Gabe angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (mit monoklonalen Antikörpern oder mit Zytostatika) (Hilfstaxe)	100,00 €
Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
Hepatitis-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>Prämedikation Rituximab</i> Paracetamol 500-1000 mg Dimetinden 0,1 mg/kg	0,16-0,32 € 6,34 €
Stand der Lauer-Taxe: 01. März 2023 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; KOF: Körperoberfläche; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 Lösungen mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit abgerechnet werden [10].

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

Vor der Gabe von Axi-Cel und Tisa-Cel ist eine Lymphodepletion im Rahmen einer dreitägigen Chemotherapie notwendig. Hierzu ist bei Axi-Cel eine Verabreichung von Cyclophosphamid bzw. Fludarabin in einer Dosis von 500 mg/m² 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. Unter Berücksichtigung der schon im Abschnitt 3.3.2 berechneten durchschnittlichen KOF von 1,91 m² ergeben sich der in Tabelle 3-19 dargestellte Verbrauch und die entsprechenden Kosten [6].

Tabelle 3-19: Verbrauch und Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin im Rahmen der Lymphodepletion

	Axi-Cel		Tisa-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
Verbrauch pro Gabe	57,3 mg	955 mg	47,8 mg	477,5 mg
Gesamtverbrauch	6 Flaschen à 50 mg	3 Flaschen à 1 g	3 Flaschen à 50 mg	3 Flaschen à 500 mg
Kosten	623,29 €	57,20 €	311,65 €	36,58 €

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; KOF: Körperoberfläche; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel
Quelle: [1]

Vor der Gabe von Rituximab ist eine Prämedikation mit einem Analgetikum/Antipyretikum (z. B. Paracetamol 500-1000 mg) und einem Antihistaminikum (z. B. Dimetinden 0,1 mg/kg) notwendig.

Tabelle 3-20: Verbrauch und Kosten von Paracetamol und Dimetinden im Rahmen der Prämedikation vor der Gabe von Rituximab

	Rituximab	
	Paracetamol 500- 1000 mg	Dimetinden 0,1 mg/kg
Verbrauch pro Gabe	500-1000 mg	7,8 mg
Gesamtverbrauch	4-8 Tabletten à 500 mg	8 Flaschen à 4 mg
Maximale Kosten	1,26 €	25,38 €

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (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 3-21: 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 ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	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 €
		Lymphodepletion	
		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 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Rituximab</i>			
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (EBM-Ziffer 32781)	5,50 €
		Hepatitis-B Antikörper- Status (EBM-Ziffer 32614)	5,90 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	300,00 €
		Prämedikation	
		Paracetamol	1,26 €
		Dimetinden	25,38 €
<i>Tisagenlecleucel</i>			
Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	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 €
		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 €
<p>a: Die Bezeichnung der Population/Patientengruppe entspricht der Zielpopulation von Axi-Cel. b: Es werden die maximalen Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; r/r: rezidiert oder refraktär; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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 ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axi-Cel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	282.000,00 €	700,64 €	600,00 €	283.300,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	10.630,44 €	38,04 €	400 €	11.068,48 € ^c
Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	265.000,00 €	368,38 €	600 €	265.968,38 €
<p>a: Die Bezeichnung der Population/Patientengruppe entspricht der Zielpopulation von Axi-Cel. b: Es werden die maximalen Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt. c: Bei einer anschließenden Erhaltungstherapie können zuzüglich Kosten von maximal 8.292,81 € anfallen. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel</p>					

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-Zelltherapie 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 [11, 12]. Derzeit wird Axi-Cel in Deutschland in 40 klinischen Zentren (Stand 08. März 2023) eingesetzt [13].

Die Zielpopulation für Axi-Cel wurde in Abschnitt 3.2.4 auf 167 (63-271) Patienten geschätzt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass nicht alle Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit Axi-Cel erhalten werden und der Versorgungsanteil somit geringer ist. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass die Auswahl geeigneter Patienten durch die behandelnden Ärzte sehr sorgfältig erfolgt. Grundsätzlich handelt es sich bei der Therapie des FL um eine patientenindividuelle Therapie, wobei der behandelnde Arzt unter anderem die Vortherapie, den Krankheitsverlauf, den Allgemeinzustand, die Verfügbarkeit der Therapien sowie Patientenpräferenzen beachten muss. Die optimale Therapiesequenz und die Positionierung von CAR-T-Zelltherapien im Therapiealgorithmus stellen zudem eine große Herausforderung dar, insbesondere durch die Verfügbarkeit von zusätzlichen neu zugelassenen Wirkstoffen.

Es wird daher erwartet, dass die tatsächliche Zahl der FL-Patienten ab der vierten Therapielinie, die für eine Behandlung mit Axi-Cel infrage kommen, niedriger ist als die in Abschnitt 3.2.4 berechnete Patientenzahl. Unter anderem wird in der dargestellten Herleitung noch nicht berücksichtigt, dass ein Teil der Patienten in diesem Anwendungsgebiet mit anderen Produkten

behandelt werden kann. Es ist zudem zu erwarten, dass Patienten, die bereits eine anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, in den meisten Fällen nicht mehr für eine erneute anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie in Betracht gezogen werden. Daher kommen diese Patienten in der Regel für eine Behandlung mit Axi-Cel nicht infrage, ebenso wie Patienten, die aus anderen Gründen nicht für eine Behandlung mit Axi-Cel geeignet sind.

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 [2]. Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, bei denen solch eine Kontraindikation vorliegt, sind nicht verfügbar. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbruch

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Als Quelle für die Informationen im Abschnitt 3.3 dienten die entsprechenden Fachinformationen bzw. Angaben aus Leitlinien und Fachliteratur [2-4]. Die Kosten der dargestellten Arzneimittel wurden der Lauer-Taxe (<https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023.
2. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Oktober 2022.
3. Sandoz GmbH. Fachinformation Rixathon[®] Konzentrat (Rituximab). Stand: Februar. 2023.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah[®] Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: Oktober. 2022.
5. 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.
6. 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: 20.02.2023]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel. Vom 2. Mai. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten). Vom 5. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]

9. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen - Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 01. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 19.04.2023]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). Vom 15. Dezember. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2023]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Abs. 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). 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: 06.03.2023]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Abs. 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) - CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-775/ATMP-QS-RL_Anlage%20I_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf. [Zugriff am: 06.03.2023]
13. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT). Standorte mit Yescarta Therapie. [08.03.2023]; Verfügbar unter: <https://dag-hszt.de/Yescarta.html>.

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 Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Dosierung

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

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-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (innerhalb einer Spanne von $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg) mit maximal 2×10^8 CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen für Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darüber. Die Verfügbarkeit von Yescarta muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

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

Prämedikation

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

Überwachung

- Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, 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 Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.
- Yescarta ist nur zur autologen Anwendung vorgesehen. Es muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Yescarta-Beutel übereinstimmt.
- Nachdem die Schläuche gespült wurden, muss der gesamte Inhalt des Yescarta-Beutels innerhalb von 30 Minuten infundiert werden, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe.

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 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).

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). Ein CRS sollte nach Ermessen des Arztes behandelt werden, basierend auf dem klinischen Zustand des Patienten und entsprechend des in Tabelle 3-23 aufgeführten Behandlungsalgorithmus für CRS. Eine auf Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor-Blockern basierende Therapie wie Tocilizumab wurde bei mittelschwerem oder schwerem CRS, das mit Yescarta assoziiert wurde, verabreicht.

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

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

Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche

Behandlung zu begeben, wenn Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter Yescarta aufgetreten sind, zu lindern. Diese schließen die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden für mittelgradiges, schweres oder lebensbedrohliches CRS ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 3-23). 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 3-23: 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 eintritt, gemäß Schweregrad 4 (siehe unten) behandeln.

CRS-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Notwendigkeit einer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse oder Organtoxizität 4. Grades (ausgenommen Transaminitis).	Gemäß Schweregrad 2	Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen; bei Besserung wie oben beschrieben behandeln. Wenn keine Besserung eintritt oder sich der Zustand verschlechtert, alternative Immunsuppressiva in Betracht ziehen.
a: Lee et al 2014 b: Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 3-24 c: Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); FiO ₂ : Inspiratorische Sauerstofffraktion; 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). 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 3-24). 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 3-24).

Tabelle 3-24: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen/ICANS

Bewertung des Schweregrades	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Schweregrad 2	Tocilizumab gemäß Tabelle 3-23 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 3-23 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 3-23 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).

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 Authorisation Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Kernelemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung der medizinischen Einrichtung

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

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

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

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

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

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

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

Schulungsprogramm für Patienten

Information und Aufklärung der Patienten zu:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-25: 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
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloeucel	

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 3-26: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie
Wichtige potenzielle Risiken	Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung der GvHD Übertragung von infektiösen Erregern über das Produkt Verringerung der Lebensfähigkeit des Produktes aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion ^a CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zellprodukts
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>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GvHD: Graft-versus-Host Disease; RCR: Replikationskompetente Retroviren (Replication-Competent Retrovirus); TLS: Tumorlysesyndrom</p>	

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-27: 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 Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität RCR TLS Verschlechterung der GvHD CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit	Einreichung des Abschlussberichts	14. November 2040
<i>Kategorie 2 – Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt</i>				
Keine				

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
<i>Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</i>				
KTE-C19-101 (ZUMA-1) Multizentrische Phase 1/2 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von KTE-C19 bei Patienten mit refraktärem aggressivem NHL Laufend	Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Axi-Cel bei refraktärem aggressivem NHL	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung der GvHD CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientengruppen Neues Auftreten einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht Kohorte 1 und 2 Finaler Bericht Kohorte 3	Jährlich 31.08.2031 31.10.2032
KTE-C19-105 (ZUMA-5): Multizentrische Phase 2 Studie mit Axi-Cel bei Patienten mit r/r iNHL Laufend	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit r/r iNHL	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht	Jährlich 30.04.2036

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
		Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Verschlechterung der GvHD CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientengruppen Neues Auftreten einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit		
KTE-C19-106 (ZUMA-6): Multizentrische Phase 1-2 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von KTE-C19 in Kombination mit Atezolizumab bei Patienten mit refraktärem DLBCL Laufend	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel in Kombination mit Atezolizumab bei Patienten mit refraktärem DLBCL	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödemen CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht	Jährlich 31.08.2033

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
		Verschlechterung der GvHD CD19-negatives Rezidiv CAR-T-Zell Persistenz bei rezidierten Patienten Versagen bei der Herstellung eines lebensfähigen CAR-T-Zell-Produkts Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Neues Auftreten einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit		
<p>ALL: akute lymphatische Leukämie; Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GvHD: Graft-versus-Host Disease; iNHL: indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PASS: Post Authorisation Safety Study; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); PSUR: Periodic Safety Update Report; RCR: replikationskompetente Retroviren (Replication-Competent Retrovirus); r/r: rezidiert oder refraktär; TLS: Tumorlysesyndrom</p>				

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.7 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal Informationskarte für Patienten Kontrolliertes Distributions-Programm 	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
CRS	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: <ul style="list-style-type: none"> • Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal • Informationskarte für Patienten • Kontrolliertes Distributions-Programm 	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
Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8 Packungsbeilage Abschnitte 2, 4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen 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
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:	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

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

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

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

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Axi-Cel unterliegt den „Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V (ATMP-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 - Product information. 2023.
3. Kite Pharma Inc. EU Risk Management Plan for Yescarta[®] (axicabtagene ciloleucel). Version 8.0. 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie_BAnz.pdf. [Zugriff am: 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 3-29 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 3-29 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 3-29: 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 3-29 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29 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.