

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)

Kite, a Gilead Company

Modul 3A

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	23
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	26
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	33
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	33
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	36
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	39
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	51
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	68
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann Arbor.....	14
Tabelle 3-2: Zusatzbezeichnung nach Allgemeinsymptomen	15
Tabelle 3-3: Herleitung Inzidenz.....	22
Tabelle 3-4: Veränderung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren	23
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation.....	25
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	26
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	36
Tabelle 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-13: Herleitung der Kosten der Entnahme körpereigener Leukozyten und Induktionstherapie mit darauffolgender Administration von Axi-Cel.....	42
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	46
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	47
Tabelle 3-17: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung	73
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Axi-Cel in der Zielpopulation.....	74
Tabelle 3-19: Pharmakovigilanzplan	74
Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung	78

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Aktivierte B-Zelle (engl. Activated B-Cell)
aGVHD	Akute Graft-versus-host-disease
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (engl. Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (engl. Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (engl. Autologous Stem Cell Transplantation)
BBFW	Bundesbasisfallwert
BEAM	Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
cGVHD	Chronische Graft-versus-host-disease
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (engl. Committee for Medicinal Products for Human Use)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. Cytokine Release Syndrome)
CT	Computertomographie
DA-EPOCH-R	Dosisadaptiertes Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab
DDD	Definierte Tagesdosis (engl. Defined Daily Dose)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse Large B-Cell-Lymphoma)
DRG	Decision Resources Group
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (engl. Diagnosis Related Group)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (engl. Event-Free Survival)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Keimzentrums-B-Zelle (engl. Germinal Center B-Cell)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GOT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GVHD	Graft-versus-host-disease
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (engl. International Unit)
KHEntG	Gesetz über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen
LDH	Lactatdehydrogenase
MCL	Mantelzell-Lymphom (engl. Mantle Cell Lymphoma)
MRT	Magnetresonanztomographie
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Post Authorization Safety Study
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PKV	Private Krankenversicherung
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma)
PRAC	Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (engl. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (engl. Periodic Safety Update Report)
R-ASHAP	Rituximab, Doxorubicin, Cisplatin und Methylprednisolon
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin [®]) und Predniso(lo)n
RCR	Replikations-kompetentes Retrovirus (engl. Replication-Competent Retrovirus)

Abkürzung	Bedeutung
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin
R-ESHAP	Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin
R-GemOx	Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SEER	Surveillance Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
TLS	Tumorlysesyndrom
TRM	Transplantationsbezogene Mortalität (engl. Transplant-Related Mortality)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
ZE	Zusatzentgelt
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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) lautet „YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“

Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als „Axi-Cel“) wurde für die Indikationen DLBCL am 16.12.2014 und PMBCL am 09.10.2015 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ausgewiesen [1; 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) S. 10 SGB V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2) [4].

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 13.10.2017 (Vorgangsnummer 2017-8-168) stattgefunden [5]. Da es sich bei Axi-Cel um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand der Zulassungsstudie ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 sowie zusätzlicher mittels einer systematischen Literaturrecherche (SLR) generierter Evidenz. Eine Festlegung der zVT wird nicht verlangt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. 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.

Es wurden das SGB V, die VerfO des G-BA sowie die Orphan Designations der EMA als Quellen verwendet.

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. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3 zeta chimeric antigen receptor for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma.
3. European Medicines Agency (EMA) 2018. Orphan Maintenance Assessment Report Yescarta®.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018, in Kraft getreten am 05. Juli 2018.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-8-168.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Einleitung

Großzellige B-Zell-Lymphome sind neoplastische Erkrankungen lymphatischer B-Zellen. Laut Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) aus dem Jahr 2016 lassen sich die großzelligen B-Zell-Lymphome in 4 verschiedene Hauptgruppen und fast 20 Untergruppen unterteilen. Eine korrekte Zuordnung zu einer der verschiedenen Hauptgruppen oder zu einzelnen Entitäten bedarf einer anspruchsvollen morphologischen, immunphänotypischen und molekularen Diagnostik in spezialisierten Zentren.

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

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

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

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie aller großzelligen B-Zell-Lymphome bleibt unklar. In den meisten Fällen entsteht DLBCL ebenso wie die anderen großzelligen B-Zell-Lymphome *de novo*, d. h. ohne klinisch erkennbaren Vorlauf. In unterschiedlicher Häufigkeit kann sich ein DLBCL nach einer Progression (oder Transformation) eines klinisch weniger aggressiven Lymphoms wie z. B. der chronischen lymphatischen Leukämie, eines folliculären Lymphoms, eines Marginalzonen-Lymphoms oder eines Hodgkin-Lymphoms entwickeln [4]. Die Gruppe der DLBCL ist morphologisch und molekulargenetisch sehr heterogen.

Immundefekte, auch durch Vorliegen von AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome; erworbenes Immunschwächesyndrom), sowie iatrogen induzierte Immunsuppression nach Organtransplantation oder Transplantation hämatopoetischer Stammzellen sowie bei Autoimmunerkrankungen mit der Notwendigkeit andauernder immunsuppressiver Therapie, UV-Strahlung, Pestizide sowie Haarfärbemittel sind signifikante Risikofaktoren bzw. werden immer wieder als Risikofaktoren genannt [5]. Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus sind mit dem Auftreten von DLBCL assoziiert [4], stellen aber nicht die eigentliche Ursache der Erkrankung dar.

Sowohl PMBCL als auch DLBCL gehören zur gleichen Kategorie von großzelligen B-Zell-Lymphomen und weisen eine vergleichbare klinische Präsentation auf, sind jedoch hinsichtlich des Ursprungs und der Entstehung unterschiedlich. DLBCL und PMBCL werden durch unterschiedliche und unterschiedlich häufige genetische Veränderungen charakterisiert [6]. PMBCL weist einige typische histomorphologische Merkmale auf, wie die feinnetzige Sklerosierung des Tumorgewebes sowie eine etwas pleomorphe und hellzelligere Zytologie. Diese Merkmale sind jedoch nicht für PMBCL spezifisch und können auch bei anderen DLBCL-Subtypen beobachtet werden [7; 8]. Während sich Morphologie, Immunhistologie, Genetik, Molekulargenetik und Klinik von DLBCL und PMBCL unterscheiden können, werden beide Entitäten therapeutisch ähnlich behandelt [6].

Symptomatik und Diagnostik

Eine sichere Diagnose ist Voraussetzung für die Wahl der geeigneten Therapie. Zur Diagnose werden konventionelle histologische, immunhistochemische, genetische und molekulargenetische Untersuchungen durchgeführt [3].

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

Eine Bildgebung mittels Computertomographie (CT) von Hals, Thorax und Abdomen oder auch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) dient der Ausbreitungsdiagnostik. Ein PET/CT (Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie)-Scan gibt Auskunft über bei Diagnose stoffwechselaktive Regionen und erlaubt einen Vergleich mit dem PET/CT-Scan am Ende der Therapie zur erneuten Stadienbestimmung (Restaging).

Das erste Anzeichen eines DLBCLs können Schwellungen im Nacken, in der Achselhöhle oder in der Leistengegend sein. Prinzipiell ist der Befall jeder Lymphknotenregion und ein Befall aller extranodalen Strukturen des menschlichen Körpers möglich. Dementsprechend kann die klinische (Erst-)Symptomatik sehr unterschiedlich sein. Systemische Symptome sind beispielsweise Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber [9], die unter der Bezeichnung B-Symptome zusammengefasst werden.

Bei bis zu 40 % der Patienten präsentiert sich die Erkrankung extranodal. Die häufigste extranodale Stelle ist der Gastrointestinaltrakt [1]. Bei PMBCL-Patienten befindet sich das Lymphom normalerweise im Mittelfellraum in der Brusthöhle (Mediastinum); nur ausnahmsweise sind andere Regionen befallen. Typische Symptome sind Atemlosigkeit, Husten und eine venöse Rückflusstauung mit Schwellung von Gesicht und Armen [10; 11].

Stadieneinteilung

Für die Stadieneinteilung von malignen Lymphomen wird die Ann Arbor-Klassifikation verwendet. Dabei können die Lymphome in vier verschiedene Stadien klassifiziert werden. Diese Klassifikation berücksichtigt sowohl die Zahl der betroffenen Regionen als auch die Lokalisation über- oder unterhalb des Zwerchfells [12].

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung maligner Lymphome nach Ann Arbor

Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe
Quelle: [12; 13]	

Zusätzlich wird jedes Stadium in A- und B-Kategorie, abhängig vom Vorhandensein von Allgemeinsymptomen, unterteilt.

Tabelle 3-2: Zusatzbezeichnung nach Allgemeinsymptomen

A	Es liegen keine B-Symptome vor.
B	Es liegen B-Symptome vor: <ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust (mehr als 10 % vom Körpergewicht in den vergangenen 6 Monaten) • Fieber > 38°C • Nachtschweiß
Quelle: [12; 13]	

Prognostische Faktoren und Prognose

Um die Prognose von Patienten mit NHL besser einschätzen zu können, wurde der Internationale Prognostische Index (IPI) entwickelt. Dabei wurden fünf unabhängige prognosebestimmende Faktoren, die einen Einfluss auf das Überleben bei aggressivem NHL zeigten, identifiziert:

- Alter (≤ 60 Jahre vs. > 60 Jahre)
- Stadium nach Ann Arbor-Klassifikation (I, II vs. III, IV)
- Extranodale Manifestationen (0 – 1 vs. ≥ 2)
- Serum-LDH (\leq obere Normgrenze vs. $>$ obere Normgrenze)
- Allgemeinzustand: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0 – 1 vs. 2 – 5)

Für jeden Risikofaktor wird ein Punkt vergeben. Der IPI-Wert kann also zwischen 0 und 5 betragen. Daraus lassen sich vier Risikogruppen ableiten: niedriges Risiko (0 oder 1 Punkt), niedrig-intermediäres Risiko (2 Punkte), hoch-intermediäres Risiko (3 Punkte) und hohes Risiko (4 oder 5 Punkte) [14; 3].

Die deutsche Leitlinie „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ zählt noch fünf vom IPI unabhängige Risikofaktoren auf, jedoch sind diese international nicht allgemein akzeptiert: großzelliger (konkordanter) Knochenmarksbefall, sehr große Lymphomanifestationen („Bulk“ $\geq 7,5$ cm) sowie das Vorliegen der immunoblastischen Variante. Patienten mit hochgradigen B-Zell-Lymphomen mit MYC und BCL2 und/ oder BCL6 Rearrangement (double- oder triple-hit Lymphom) haben eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Rearrangements [3; 15; 16]. Immunhistochemisch definierte Lymphome des GCB (Germinal Center B-Cell)-Subtyps haben eine bessere Prognose im Vergleich zu den Lymphomen vom ABC (Activated B-Cell)-Subtyp [15].

Derzeit beträgt das 5-Jahres-Überleben für DLBCL-Patienten nach Erstlinien-Therapie mit Rituximab und Polychemotherapie (R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin®] und Predniso[lo]n) zwischen 60 und 70 % [1]. Ziepert *et al.* bestätigen die Gültigkeit der prognostischen Faktoren bei der Therapie mit R-CHOP und zeigen die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Patienten mit niedrigem sowie hohem prognostischen Faktor [17]. Insbesondere für ältere Patienten und junge Hochrisikopatienten bleiben die Ergebnisse im Hinblick auf das 5-Jahres-Überleben ungünstig [18; 19].

Für Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung sind die Behandlungsergebnisse deutlich schlechter. Nach R-CHOP in der Erstlinien-Therapie und Vorliegen eines frühen Rezidivs beträgt das 3-Jahres-Überleben (bezogen auf EFS [Event-Free Survival; ereignisfreies Überleben]) weniger als 30 % [20]. Laut Bericht von Crump *et al.* liegt das mediane Gesamtüberleben bei 6,3 Monaten für Patienten mit refraktärer Erkrankung. Nach 2 Jahren leben noch 20 % der Patienten [21].

Patienten mit PMBCL haben unter der Therapie mit R-CHOP eine sehr gute Prognose (3-Jahres-EFS 78 %, 3-Jahres-Gesamtüberleben 89 %) [22]. Die bisher besten Therapieergebnisse wurden mit DA-EPOCH-R (dosisadaptiertes Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Rituximab) erzielt (5-Jahres-EFS 93 %, 5-Jahres-Gesamtüberleben 97 %) [23]. Im Allgemeinen haben Patienten mit niedrigem prognostischem Risiko nach 4 Jahren ein günstiges Gesamtüberleben von 97 % und ein progressionsfreies Überleben von 89 %. Patienten mit zwei negativen Risikofaktoren haben nach 4 Jahren ein statistisch schlechteres Gesamtüberleben von 72 % und ein progressionsfreies Überleben von 44 % [24].

Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

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

Therapiemöglichkeiten

Patienten mit DLBCL und PMBCL werden international und auch gemäß der deutschen Leitlinie mit R-CHOP als Erstlinien-Therapie behandelt [3; 15; 25]. Im Rahmen dieser Therapie liegt das 5-Jahres-Gesamtüberleben über alle Subgruppen hinweg bei 60 bis 70 % [1].

Für Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten, die mit Salvage-Chemotherapie eine komplette oder partielle Remission erreichen, steht eine konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) zur Verfügung [3]. Dieses Vorgehen wird nur dann empfohlen, wenn das Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv mehr als 12 Monate beträgt und das Rezidiv auf eine konventionell dosierte Induktionstherapie (Salvage-Chemotherapie) anspricht [3]. Im Gegensatz dazu wird für Patienten mit chemosensitivem Rezidiv und weniger als einjährigem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder chemorefraktärer Erkrankung aufgrund der Ergebnisse einer in Deutschland durchgeführten randomisierten Phase-2-Studie [26] sowohl in der europäischen Leitlinie als auch der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) eine allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) empfohlen [15; 3]. Bei Kontraindikation gegen eine alloSCT verbleiben diesen Patienten nur experimentelle Therapieansätze bzw. ein Wechsel von einem kurativen zu einem palliativen Therapiekonzept [3].

Patienten, die rezidiv oder refraktär gegenüber der vorangegangenen Therapie sind, erhalten in aller Regel eine Salvage-Chemotherapie mit Rituximab und Polychemotherapie. Die Induktionstherapien, die in der deutschen Leitlinie empfohlen werden, sind 3 Zyklen des R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin und Cisplatin)- bzw. R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid)-Protokolls. Für die Hochdosis-Therapie wird meist das BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin und Melphalan)-Protokoll verwendet.

Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität(en) für eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, werden neben den bereits erwähnten Regimen R-DHAP und R-ICE auch folgende Regime eingesetzt, ohne dass ein eindeutiger Vorteil für eines der genannten Regimes bewiesen wäre:

- Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin und Cisplatin (R-ESHAP)
- Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx)
- Rituximab, Doxorubicin, Cisplatin und Methylprednisolon (R-ASHAP) [3].

Dabei erscheint die Verfolgung eines kurativen Therapiekonzepts bei diesen Patienten insbesondere dann sinnvoll, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht [3].

Für Patienten mit mehrfach rezidierten aggressiven B-Zell-Lymphomen steht als einzig zugelassene Substanz Pixantron zur Verfügung [3]. Je nach Alter und Allgemeinzustand sollten diese Patienten für eine Teilnahme an klinischen Studien in Erwägung gezogen werden, eine Monotherapie mit Pixantron oder anderen Zytostatika erhalten oder palliativ behandelt werden. Für die Therapie mit Pixantron liegt keine ausreichende Evidenz vor. Die Studie PIX301, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA bereits bewertet wurde, entspricht aufgrund der verwendeten Monotherapie im Kontrollarm nicht dem Therapie- und Versorgungsstandard in Deutschland [27; 28]. So ist eine abschließende Aussage über die Effizienz der Monotherapie mit Pixantron nicht möglich.

Limitationen

Die antineoplastischen Therapien, die für die Behandlung der refraktären oder rezidierten Patienten angewendet und von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen werden, sind von begrenzter Wirksamkeit und verfügen oftmals nicht über eine Zulassung für das Anwendungsgebiet [25; 15; 29; 3]. Die Wirkstoffe, die im Rahmen der Erstlinien-Therapie angewendet werden und für das aggressive B-Zell-Lymphom zugelassen sind, zeigen im Rezidiv keine ausreichende Wirksamkeit. Es besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe und den nationalen und internationalen Leitlinienempfehlungen und der Therapiepraxis. Diese Diskrepanz wurde auch von Seiten des G-BA zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs festgestellt [30].

Die vorhandenen medikamentösen Therapieoptionen für die Erstlinien- und Zweitlinien-Behandlung weisen oft eine hohe Toxizität auf. So zeigen Doxorubicin sowie die anderen Anthrazykline kumulative kardiotoxische Effekte, die sowohl akuter als auch chronischer Form sein können [31]. Für Etoposid wird eine kumulative Toxizität in Bezug auf sekundäre Leukämien diskutiert [32]. So stehen die klassischen Chemotherapeutika in der dritten Linie aufgrund dieser kumulativen Toxizität nur noch bedingt zur Verfügung.

Die alloSCT zählt bei Patienten in der dritten Therapielinie zu den kurativen Therapieansätzen. Das Verfahren birgt aufgrund der hohen therapiebedingten Mortalität (Transplant-Related Mortality, TRM), die bis zu 30 % der Patienten betrifft, insbesondere für ältere Patienten, hohe Risiken [33]. Eine schwerwiegende Nebenwirkung der alloSCT ist die Graft-versus-host-disease (GVHD), welche die häufigste Ursache von TRM ist [34]. Die akute GVHD (aGVHD) ist eine systemische entzündliche Erkrankung, die bei 30 – 60 % der Patienten auftritt und ursächlich für 15 – 30% der Todesfälle bei alloSCT ist [35]. Die chronische GVHD (cGVHD) ist eine protrahiert einsetzende Reaktion des Spenderimmunsystems gegen Gewebe des Empfängers. Sie tritt bei ca. 50 % der Patienten und in der Regel erstmalig nach 2 bis 18 Monaten auf. Die cGVHD ist für ca. 25 % der Todesfälle nach einer alloSCT verantwortlich [36]. Eine Prophylaxe sollte auch bei guter immunologischer Übereinstimmung von Spender und Empfänger durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens oder das Ausmaß der Erkrankung zu senken. Insgesamt sind beide Formen schwer behandelbar.

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

Therapeutischer Bedarf

Patienten, die für eine Therapie mit Axi-Cel in Frage kommen, haben eine nach zwei oder mehr systemischen Therapien refraktäre oder rezidierte Erkrankung, ohne dass eine dauerhafte Remission des Lymphoms erzielt werden konnte. Diese Patienten sind physisch und psychisch extrem belastet, da sie oft in sehr kurzer Zeit sehr eingreifende und nebenwirkungsreiche Therapien über sich ergehen lassen mussten.

Seit der Zulassung und Markteinführung von Rituximab hat sich die Prognose für die Patienten in der ersten Therapielinie verbessert, sodass insgesamt mehr Patienten eine komplette Remission erreichen und verbesserte Überlebenschancen haben. Refraktäre sowie rezidierte aggressive B-Zell-Lymphome stellen jedoch weiterhin eine große Herausforderung dar. Trotz Behandlung mit Rituximab und Salvage-Chemotherapie bleibt die Prognose dieser Patienten schlecht. Etwa ein Drittel aller Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen bleibt therapierefraktär oder erleidet nach Erreichen einer Remission ein Rezidiv der Erkrankung [37]. Ca. 60 % der Patienten sprechen auf Salvage-Chemotherapie an, die Voraussetzung für eine konsolidierende Hochdosis-Therapie und eine ASCT ist [37]. Die alloSCT bleibt wegen ihrer unverändert hohen Morbidität und Mortalität jüngeren, ansonsten körperlich fitten Patienten vorbehalten.

Ein hoher Bedarf an neuen therapeutischen Optionen besteht damit für Patienten mit einer Chemotherapie-refraktären Erkrankung, Patienten mit einem erneuten Rezidiv nach einer ASCT sowie für ASCT ungeeignete Patienten und Patienten, die ebenfalls ungeeignet für eine alloSCT sind. Angestrebte Ziele aller Therapien sind die Heilung sowie die Verlängerung der Lebenszeit der Patienten. Ebenfalls wichtig ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Die Patienten in dieser Therapielinie werden häufig mit einem palliativen Therapiekonzept behandelt und weisen aufgrund des Mangels an wirksamen kurativen Behandlungsmöglichkeiten eine vergleichsweise schlechte Prognose auf [3].

Die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten für die oben genannten Patienten sind begrenzt. Sie werden meistens Off-Label unter der Nutzung des ärztlichen Therapiefreiraumes angewendet. Ihr Einsatz wird durch eine deutlich begrenzte Wirksamkeit und die hohe Toxizität dieser Maßnahmen limitiert, sodass viele Patienten auch heute noch einem palliativen Therapiekonzept zugeführt werden müssen.

Bedarfsdeckung durch Axi-Cel

Mit Axi-Cel steht eine Therapie zur Verfügung, die im Gegensatz zu anderen Therapien auf die Heilung der Patienten abzielt. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 52 % 18 Monate nach der Behandlung erreicht Axi-Cel eine bisher nie dagewesene Verbesserung der Prognose für diese Patienten.

Die Wirksamkeit von Axi-Cel ist mit dem neuartigen Wirkmechanismus sowie dem Behandlungsprinzip an sich verbunden. Axi-Cel ist eine autologe Zelltherapie und enthält genetisch veränderte T-Zellen, welche einen chimären, gegen CD19 gerichteten Antigen-Rezeptor (chimärer Antigen-Rezeptor, CAR) exprimieren. Dieser verfügt über das gleiche Aktivierungsprinzip wie ein T-Zell-Rezeptor und bindet das Antigen CD19 nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Durch diese Bindung wird eine Signalkaskade aktiviert, die zur T-Zell-Aktivierung, zur T-Zell-Proliferation und zur Sekretion Apoptose-induzierender Proteine wie auch inflammatorischer Zytokine und Chemokine führt. Diese T-Zell-Aktivierung resultiert schließlich im programmierten Zelltod der CD19-exprimierenden Zielzellen. Da CD19 konstitutiv auf B-Zellen exprimiert wird, ist keine Diskriminierung zwischen entarteten und normalen B-Zellen möglich.

Während Chemotherapien grundsätzlich mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden sind, wird Axi-Cel einmalig infundiert. Jeder Chemotherapie-Infusionszyklus ist mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden, die sehr belastend für die Patienten sind. Die einmalige Gabe ist daher ein Vorteil der CAR-T-Zell-Therapie.

Es besteht ein großer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen, die sowohl über die entsprechende Zulassung verfügen als auch von den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen werden. Axi-Cel deckt den erheblichen therapeutischen Bedarf für Patienten, die ein rezidiertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien aufweisen.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Bei rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL handelt es sich um aggressive onkologische Erkrankungen, bei denen das mediane Überleben weniger als ein Jahr beträgt

[21]. Orphanet gibt für DLBCL in Europa eine Prävalenz von 16 pro 100 000 und für PMBCL eine Prävalenz von 3 pro 100 000 an [38]. Aufgrund der kurzen Überlebenszeit wird im Folgenden nur auf die Inzidenz eingegangen und diese auch für die nachfolgenden Herleitungen der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sowie der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GVK) unter Abschnitt 3.2.4 verwendet.

Die hier angegebenen Daten zur Inzidenz schließen auch die vom Anwendungsgebiet von Axi-Cel ausgeschlossenen Kinder und Jugendlichen mit ein. Deren Anteil ist jedoch als sehr gering einzustufen. So entfielen laut Robert Koch-Institut (RKI) auf 5 060 DLBCL-Neuerkrankungen bei Patienten über 15 Jahren nur 11 auf Patienten unter 15 Jahren (0,22 %) [39]. In den nachfolgenden Berechnungen werden Kinder und Jugendliche daher nicht weiter betrachtet. Stattdessen wird eine Unsicherheitsspanne von $\pm 10\%$ verwendet, die auch alle weiteren Unsicherheiten bei der Berechnung der Zielpopulation unter Abschnitt 3.2.4 berücksichtigt.

Für die Herleitung der Gesamtinzidenz werden die Neuerkrankungsraten von Patienten mit DLBCL und PMBCL zugrunde gelegt, welche mittels einer Handsuche identifiziert wurden. Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zu Ermittlung der Gesamtinzidenz der Patienten mit DLBCL und PMBCL dargestellt.

Herleitung der Inzidenz von DLBCL

In Deutschland weist das DLBCL bezogen auf den Zeitraum von 2013 – 2015 laut RKI eine mittlere jährliche Inzidenz von 6,2 pro 100 000 Einwohner und ein medianes Diagnosealter von 71 Jahren auf [39]. Unter Verwendung dieser Zahlen und einer vorausberechneten Bevölkerungszahl von 81 757 000 für das Jahr 2017 [40] ergeben sich 5 069 Neuerkrankungen mit DLBCL.

Herleitung der Inzidenz von PMBCL

Zur Inzidenz des PMBCL in Deutschland liegen keine Daten vom RKI vor. Eine Studie auf Basis von Daten der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank für den Zeitraum von 2001 – 2012 lieferte eine altersadjustierte Inzidenzrate von 0,04 pro 100 000 Einwohner pro Jahr in den USA [41]. Ausgewertet wurden hier 426 PMBCL Patienten, wobei es sich bezüglich der Rasse um 336 Weiße, 46 Schwarze und 44 anderer Rasse handelte. Aufgrund des überwiegenden Anteils von weißen Patienten wird eine Übertragbarkeit auf die deutsche Bevölkerung als angemessen angesehen. Bei Anwendung dieser Rate auf die oben genannte deutsche Bevölkerung ergeben sich für das Jahr 2017 in Deutschland 33 PMBCL-Neuerkrankungen.

Gesamtinzidenz Patienten mit DLBCL und PMBCL

Mittels Addition der einzelnen ermittelten Neuerkrankungen der beiden Subtypen ergeben sich für das Jahr 2017 in Deutschland insgesamt 5 102 neuerkrankte Patienten mit DLBCL oder PMBCL (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Herleitung Inzidenz

Parameter	Wert	Quelle
Bevölkerung in Deutschland 2017	81 757 000	[40]
Inzidenz DLBCL (Median 2013 – 2015)	6,2 pro 100 000 Einwohner	[39]
Anzahl der DLBCL-Neuerkrankungen	5 069	Eigene Berechnung ¹
Inzidenz PMBCL	0,04 pro 100 000 Einwohner	[41]
Anzahl der PMBCL-Neuerkrankungen	33	Eigene Berechnung ²
Anzahl der Neuerkrankungen gesamt	5 102	Eigene Berechnung ³
Eigene Berechnungen: ¹ $(81\,757\,000 * 6,2) / 100\,000$ ² $(81\,757\,000 * 0,04) / 100\,000$ ³ $5\,069 + 33$ DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom)		

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 Angabe von Quellen.

Das RKI berichtet eine deutlich gestiegene altersstandardisierte Erkrankungsrate für NHL [42]. Diese sei gemäß RKI jedoch vor dem Hintergrund gesunkener Raten bei den Leukämien zu sehen, da die chronisch lymphatischen Leukämien inzwischen klinisch eher zu den niedrig malignen NHL gezählt werden. Das RKI nennt jedoch keine konkreten Zahlen für DLBCL oder PMBCL. Daher liegen keine deutschen Daten hinsichtlich der Veränderung der Prävalenz der aggressiven NHL-Subtypen DLBCL und PMBCL in Deutschland vor. Die Decision Resources Group (DRG) gibt für die nächsten 5 Jahre die in Tabelle 3-4 aufgeführten Inzidenzzahlen für DLBCL für Deutschland an [43]. Es liegen keine Daten zur Veränderung des PMBCL vor. Da jedoch in vielen Publikationen und Registern das PMBCL zum DLBCL gerechnet wird, wird für die nachfolgende Darstellung der Veränderung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren von einer Änderung im gleichen Maßstab wie bei DLBCL ausgegangen [3]. Zudem wurde die ermittelte DRG-Veränderungsrate des DLBCL auf die vom RKI publizierte Inzidenzrate von 6,2 pro 100 000 Einwohner für DLBCL angewendet. Es ergeben sich die folgenden prognostizierten Veränderungen für die nächsten 5 Jahre:

Tabelle 3-4: Veränderung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren

Jahr	Inzidenz pro 100 000 Einwohner		
	DLBCL DRG [43] (Veränderung zum Vorjahr)	DLBCL RKI*	PMBCL*
2018	6,13 (+ 1,32 %)	6,28	0,0405
2019	6,21 (+ 1,31 %)	6,36	0,0411
2020	6,29 (+ 1,29 %)	6,45	0,0416
2021	6,36 (+ 1,11 %)	6,52	0,0420
2022	6,44 (+ 1,26 %)	6,60	0,0426

* Die Veränderung in den nächsten 5 Jahren wurde auf Basis der Veränderung der Inzidenz von DLBCL in [43] berechnet.

DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); DRG = Decision Resources Group; RKI = Robert Koch-Institut; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom)

Publizierte Änderungen für NHL lassen sich aufgrund der zum Teil vorhandenen Heterogenität nicht auf alle Subtypen gleichermaßen anwenden. Aufgrund der verbesserten Diagnosemöglichkeiten kann jedoch von einer nicht quantifizierbaren Zunahme der Inzidenz ausgegangen werden. Die Veränderung der 5-Jahres-Prävalenz spielt bei Patienten im Anwendungsgebiet von Axi-Cel nur eine untergeordnete Rolle, da das mediane Überleben bei weniger als einem Jahr liegt [21]. Es wird angenommen, dass eine erhöhte Inzidenz bei Neuerkrankungen zu einer ebenso erhöhten Zielpopulation führt, da die prozentualen Verhältnisse für das Versagen von Erst- und Zweitlinien-Therapie unverändert bleiben. Insofern wird die Veränderung der Prävalenz hier nicht weiter betrachtet.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Axi-Cel (YESCARTA®)	979 – 1 196	871 – 1 064

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation erfolgte, basierend auf der unter Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Anzahl von 5 102 neuerkrankten Patienten mit DLBCL oder PMBCL, in mehreren Schritten, welche im Folgenden dargestellt werden.

Anzahl der konventionell behandelten Patienten mit DLBCL oder PMBCL

Die überwiegende Mehrheit der NHL-Patienten wird nach der Diagnose mit konventionellen Methoden und Therapien behandelt, bei denen die GKV oder die private Krankenversicherung (PKV) die Behandlungskosten trägt. Ein Teil der Patienten wird jedoch auch im Rahmen klinischer Studien oder lediglich palliativ behandelt und ist daher für die nachfolgenden Berechnungen nicht von Belang. Laut einem Model des pharmazeutischen Unternehmers beträgt der Anteil der Patienten, welche direkt nach der Diagnose in eine klinische Studie eingeschlossen oder palliativ behandelt werden und somit keine Erstlinien-Therapie erhalten, 5 % [37]. Unter der Annahme, dass die übrigen 95 % der Patienten konventionell behandelt werden, berechnet sich ausgehend von 5 102 DLBCL- oder PMBCL-Neuerkrankungen im Jahr 2017 eine Zahl von 4 847 konventionell behandelten Patienten.

Anzahl der konventionell behandelten Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Erstlinien-Therapie

Derzeit werden zwischen 60 % und 70 % der DLBCL-Patienten im Zuge ihrer Erstlinien-Therapie geheilt; dennoch kommt es bei 30 % bis 40 % der Patienten zu einem Rezidiv oder Refraktärität [1]. Gemäß der deutschen Leitlinie für DLBCL gehört PMBCL zur gleichen Gruppe großzelliger B-Zell-Lymphome wie DLBCL und wird dementsprechend nach den gleichen Prinzipien diagnostiziert und behandelt [3]. Da keine verlässlichen Daten über den Verlauf von PMBCL vorliegen, wird für die hier vorliegende Berechnung von einem ähnlichen Verlauf wie bei DLBCL ausgegangen und mit einer Heilungsrate von durchschnittlich 65 % gerechnet.

Insgesamt wird folglich davon ausgegangen, dass bei 35 % der Patienten die Erstlinien-Therapie versagt. Für das Jahr 2017 berechnen sich auf Basis des vorherigen Schrittes 1 697 konventionell behandelte Patienten, bei denen die Erstlinien-Therapie versagt.

Anzahl der konventionell behandelten Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Zweitlinien-Therapie

Es wird davon ausgegangen, dass bei ca. 64 % der Patienten mit einem Versagen auf die Erstlinien-Therapie auch die Zweitlinien-Therapie, welche üblicherweise ASCT darstellt, versagt [37]. Es berechnen sich auf Basis des vorherigen Schrittes $1\ 697 * 64\ % = 1\ 087$ konventionell behandelte Patienten mit Versagen der Zweitlinien-Therapie für das Jahr 2017.

Um den unter Abschnitt 3.2.3 angeführten Unsicherheiten Rechnung zu tragen, wird eine Spanne von +/- 10 % angenommen, sodass sich eine Zielpopulation von 979 – 1 196 Patienten für die Therapie mit Axi-Cel ergibt.

Anzahl der konventionell behandelten GKV-versicherten Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Zweitlinien-Therapie

Ende des Jahres 2017 waren 72 691 052 Personen gesetzlich krankenversichert [44]. Dies entspricht unter Annahme einer Bevölkerungszahl von 81 757 000 Personen für das Jahr 2017 einem Anteil von 88,9 %. Wendet man diesen Anteil auf die ermittelte Zielpopulation an, ergibt sich für das Jahr 2017 eine Spanne von 871 – 1 064 konventionell behandelten GKV-versicherten Patienten mit DLBCL oder PMBCL mit Versagen der Zweitlinien-Therapie. Tabelle 3-6 gibt einen Überblick über die Herleitung der Zielpopulation.

Tabelle 3-6: Herleitung der Zielpopulation

Parameter	Wert	Quelle
DLBCL- oder PMBCL-Neuerkrankungen gesamt	5 102	Eigene Berechnung (s. Abschnitt 3.2.3)
Anteil der konventionell behandelten Patienten	95 %	[37]
= konventionell behandelte Patienten	4 847	Eigene Berechnung ¹
Anteil der Patienten mit Versagen der Erstlinien-Therapie	35 %	[1]
= Patienten mit Versagen der Erstlinien-Therapie	1 697	Eigene Berechnung ²
Anteil der Patienten mit Versagen der Zweitlinien-Therapie	64 %	[37]

Parameter	Wert	Quelle
= Patienten mit Versagen der Zweitlinien-Therapie	1 087	Eigene Berechnung ³
Anzahl Patienten in der Zielpopulation (inkl. Unsicherheitspanne ± 10 %)	979 – 1 196	Eigene Berechnung ⁴
Anteil gesetzlich versicherter Patienten 2017	88,9 %	[44]
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inkl. Unsicherheitspanne ± 10 %)	871 – 1 064	Eigene Berechnung ⁵
Eigene Berechnungen: ¹ 5 102 * 0,95 ² 4 847 * 0,35 ³ 1 697 * 0,64 ⁴ 1 087 - (1 087 * 0,1); 1 087 + (1 087 * 0,1) ⁵ 979 * 0,889; 1 196 * 0,889 DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); GKV = gesetzliche Krankenversicherung		

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Axi-Cel (YESCARTA®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Beträchtlicher Zusatznutzen	871 – 1 064
GKV = gesetzliche Krankenversicherung; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Aufgrund der bereits sehr ausgeschöpften Therapieoptionen ist bei dieser Zielpopulation nicht zu erwarten, dass Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens innerhalb der Population bestehen. Daher ist davon auszugehen, dass alle 871 – 1 064 GKV-Patienten bei einer Therapie mit Axi-Cel von dem Zusatznutzen profitieren.

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. 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.

Zur Beschreibung der Erkrankung dienten publizierte nationale sowie internationale Quellen in Fachzeitschriften, die mittels Handsuche identifiziert wurden. Zudem wurden relevante Leitlinien und Dokumente des pharmazeutischen Unternehmers und der EMA verwendet.

Grundlage der Informationsbeschaffung zur Prävalenz und Inzidenz bildete eine Handsuche nach deutschen Zahlen zu den epidemiologischen Kenngrößen. Dabei wurden vor allem Daten der DGHO sowie des RKI gesucht. Zudem wurden Daten der DRG und ein Modell von Kite Pharma zur Herleitung der Zielpopulation in Deutschland verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Li, S., Young, K. H. & Medeiros, L. J. 2018. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*, 50, 74-87.
2. Macmillan Cancer Support 2018. *Mediastinal large B-cell lymphoma* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.macmillan.org.uk/information-and-support/lymphoma/lymphoma-non-hodgkin/understanding-cancer/types-of-non-hodgkin-lymphoma/mediastinal-large-b-cell-lymphoma.html> [Zugriff am 28.08.2018].
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2014. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom.
4. Martelli, M., Ferreri, A. J., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M. & Pileri, S. A. 2013. Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 87, 146-71.
5. Friedberg, J. W. & Fisher, R. I. 2008. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology/oncology clinics of North America*, 22, 941-52, ix.
6. Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D. & Jaffe, E. S. 2016. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127, 2375-90.
7. Oschlies, I. & Klapper, W. 2014. Maligne Lymphome im Kindes- und Jugendalter. *Der Pathologe*, 35, 383-98.
8. Martelli, M., Ferreri, A., Di Rocco, A., Ansuinelli, M. & Johnson, P. W. M. 2017. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 113, 318-27.
9. UpToDate 2018. *Patient education: Diffuse large B cell lymphoma in adults (Beyond the Basics)* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.uptodate.com/contents/diffuse-large-b-cell-lymphoma-in-adults-beyond-the-basics> [Zugriff am 28.08.2018].
10. Savage, K. J., Al-Rajhi, N., Voss, N., Paltiel, C., Klasa, R., Gascoyne, R. D. & Connors, J. M. 2006. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 17, 123-30.
11. Sehn, L. H., Antin, J. H., Shulman, L. N., Mauch, P., Elias, A., Kadin, M. E. & Wheeler, C. 1998. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 91, 717-23.

12. Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D. W. & Tubiana, M. 1971. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer research*, 31, 1860-1.
13. Kompetenznetz Maligne Lymphome 2016. *Stadien* [Online]. Verfügbar unter: [http://www.lymphome.de/InfoLymphome/HodgkinLymphome/Stadien %26 Risikofaktoren/Stadieneinteilung.jsp?kmlglossname=Ann-Arbor%20Klassifikation](http://www.lymphome.de/InfoLymphome/HodgkinLymphome/Stadien%26Risikofaktoren/Stadieneinteilung.jsp?kmlglossname=Ann-Arbor%20Klassifikation) [Zugriff am 28.08.2018].
14. Shipp, M. A. 1994. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood*, 83, 1165-73.
15. Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., Walewski, J., Andre, M., Johnson, P. W., Pfreundschuh, M., Ladetto, M. & Committee, E. G. 2015. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 Suppl 5, v116-25.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. B-cell Lymphomas: Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma.
17. Ziepert, M., Hasenclever, D., Kuhnt, E., Glass, B., Schmitz, N., Pfreundschuh, M. & Loeffler, M. 2010. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28, 2373-80.
18. Pfreundschuh, M., Schubert, J., Ziepert, M., Schmits, R., Mohren, M., Lengfelder, E., Reiser, M., Nickenig, C., Clemens, M., Peter, N., Bokemeyer, C., Eimermacher, H., Ho, A., Hoffmann, M., Mertelsmann, R., Trumper, L., Balleisen, L., Liersch, R., Metzner, B., Hartmann, F., Glass, B., Poeschel, V., Schmitz, N., Ruebe, C., Feller, A. C. & Loeffler, M. 2008. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *The Lancet. Oncology*, 9, 105-16.
19. Schmitz, N., Nickelsen, M., Ziepert, M., Haanel, M., Borchmann, P., Schmidt, C., Viardot, A., Bentz, M., Peter, N., Ehninger, G., Doelken, G., Ruebe, C., Truemper, L., Rosenwald, A., Pfreundschuh, M., Loeffler, M. & Glass, B. 2012. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *The Lancet. Oncology*, 13, 1250-9.
20. Gisselbrecht, C., Schmitz, N., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C., Trneny, M., Bosly, A., Milpied, N. J., Radford, J., Ketterer, N., Shpilberg, O., Duhrsen, U., Hagberg, H., Ma, D. D., Viardot, A., Lowenthal, R., Briere, J., Salles, G., Moskowitz, C. H. & Glass, B. 2012. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final

- analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 4462-9.
21. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J., Westin, J., Link, B. K., Hay, A., Cerhan, J. R., Zhu, L., Boussetta, S., Feng, L., Maurer, M. J., Navale, L., Wieszorek, J., Go, W. Y. & Gisselbrecht, C. 2017. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*, 130, 1800-8.
 22. Rieger, M., Osterborg, A., Pettengell, R., White, D., Gill, D., Walewski, J., Kuhnt, E., Loeffler, M., Pfreundschuh, M. & Ho, A. D. 2011. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 22, 664-70.
 23. Dunleavy, K., Pittaluga, S., Maeda, L. S., Advani, R., Chen, C. C., Hessler, J., Steinberg, S. M., Grant, C., Wright, G., Varma, G., Staudt, L. M., Jaffe, E. S. & Wilson, W. H. 2013. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine*, 368, 1408-16.
 24. Dabrowska-Iwanicka, A. & Walewski, J. A. 2014. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*, 9, 273-83.
 25. Vitolo, U., Seymour, J. F., Martelli, M., Illerhaus, G., Illidge, T., Zucca, E., Campo, E., Ladetto, M. & Committee, E. G. 2016. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27, v91-v102.
 26. Glass, B., Hasenkamp, J., Wulf, G., Dreger, P., Pfreundschuh, M., Gramatzki, M., Silling, G., Wilhelm, C., Zeis, M., Gorlitz, A., Pfeiffer, S., Hilgers, R., Truemper, L. & Schmitz, N. 2014. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 15, 757-66.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM -RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pixantron
 28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pixantron.
 29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. B-Cell Lymphomas - Version 4.2018 — May 15, 2018.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-8-168.
31. Schlitt, A., Jordan, K., Vordermark, D., Schwamborn, J., Langer, T. & Thomssen, C. 2014. Kardiotoxizität onkologischer Therapien. *Dtsch Arztebl International*, 111, 161-8.
32. Yang, J., Bogni, A., Cheng, C., Bleibel, W. K., Cai, X., Fan, Y., Yang, W., Rocha, J. C. C., Pei, D. & Liu, W. 2008. Etoposide Sensitivity Does Not Predict MLL Rearrangements or Risk of Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 84, 691-7.
33. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2014. Primäre Myelofibrose (PMF).
34. Kuba, A. & Raida, L. 2018. Graft versus Host Disease: From Basic Pathogenic Principles to DNA Damage Response and Cellular Senescence. *Mediators Inflamm*, 2018, 9451950.
35. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. Graft-versus-Host Erkrankung, akut.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) 2018. Graft-versus-Host Erkrankung, chronisch.
37. Kite a Gilead Company 2017. Germany Patient Flow and Sources.
38. Orphanet 2018. Berichtsreihe Nummer 1 Juni 2018 - Prävalenzen und Inzidenzen seltener Krankheiten.
39. Robert-Koch-Institut (RKI) 2016. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016.
40. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017. *Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung* [Online]. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=288AFB4BBE661F0E85FA977CFE0CC3A6.tomcat_GO_2_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1502284091669&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf [Zugriff am 28.08.2018].
41. Liu, P. P., Wang, K. F., Xia, Y., Bi, X. W., Sun, P., Wang, Y., Li, Z. M. & Jiang, W. Q. 2016. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. *Medicine*, 95, e4054.
42. Robert-Koch-Institut (RKI) 2017. Krebs in Deutschland für 2013/2014.
43. Decision Resources Group (DRG) 2017. Diagnosed Incident Cases - de novo DLBCL by Geography (Rates per 100000).

44. Bundesministerium für Gesundheit 2017. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Dezember 2017.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel (YESCARTA®)	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei 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: 1×10^6 – 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T- Zellen in ca. 68 ml Dispersion	1	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
<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>DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; n. z. = nicht zutreffend</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Axi-Cel ist gemäß Fachinformation für erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien indiziert. Axi-Cel wird als eine patientenindividuell hergestellte, intravenöse Infusion verabreicht. Für die Herstellung von Axi-Cel werden dem Patienten zunächst körpereigene Leukozyten im Rahmen einer Zellapherese entnommen. Das entnommene Zellmaterial wird mittels geeigneter Überführungsmethode zum Produktionsstandort des pharmazeutischen Unternehmers transportiert. Zur Herstellung von Axi-Cel werden die patientenindividuellen T-Zellen zunächst aktiviert und *ex vivo* mittels retroviraler Transduktion modifiziert, sodass sie letztendlich den CAR an der Zelloberfläche exprimieren. Der patientenspezifische Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen. Eine Abweichung von der Zieldosis ist produktionsbedingt in einer Spanne von 1×10^6 – 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-

Zellen pro kg Körpergewicht möglich. Der Transport des fertig hergestellten Axi-Cel erfolgt mittels geeigneter Überführungsmethoden. Eine Anpassung der Dosierung oder Konzentration durch den verabreichenden Arzt ist nicht vorgesehen.

Vor der Administration von Axi-Cel ist gemäß Fachinformation eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erforderlich. Diese Chemotherapie zur Lymphodepletion besteht aus einer dreitägigen intravenösen Chemotherapie mit Cyclophosphamid 500 mg/m² und Fludarabin 30 mg/m² und sollte am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Axi-Cel verabreicht werden. Es ergeben sich bei Axi-Cel fünf Behandlungstage, bestehend aus dem Tag der Zellentnahme, drei Tagen Chemotherapie zur Lymphodepletion und einem Tag für die Verabreichung von Axi-Cel [1].

Nach der Administration von Axi-Cel ist eine mindestens zehn Tage dauernde Überwachung des Patienten erforderlich, um den Patienten auf Nebenwirkungen zu untersuchen, vor allem hinsichtlich des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) und neurologischer Toxizitäten. Auch über zehn Tage hinaus kann eine Überwachung nach Ermessen des Arztes angezeigt sein, diese ist aber nicht verpflichtend in der Fachinformation vorgesehen [1].

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist nicht zutreffend, da Axi-Cel als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die EMA ausgewiesen ist [2-4]. Entsprechend wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt und somit nicht weiter im Abschnitt 3.3 berücksichtigt.

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

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Axi-Cel (YESCARTA®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei 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: 1×10^6 – 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T- Zellen in ca. 68 ml Dispersion	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
<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>DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; n. z. = nicht zutreffend</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-10: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel (YESCARTA®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	5	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
DDD = Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis); DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; n. z. = nicht zutreffend				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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).

Eine DDD liegt für Axi-Cel nicht vor, weshalb der Verbrauch aus der Fachinformation entnommen wird [1]. Wie unter Abschnitt 3.3.1 dargestellt, wird Axi-Cel dem Patienten als Einmalgabe verabreicht. Eine zubereitete patientenindividuelle Infusion enthält 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht. Die maximale Konzentration beträgt bis zu 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen in circa 68 ml Dispersion [1].

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

Geben Sie in Tabelle 3-11 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.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Axi-Cel (YESCARTA®)	389.130,00 €* für eine patientenindividuelle Infusion	389.130,00 €* für eine patientenindividuelle Infusion
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
n. z.	n. z.	n. z.
* Der Preis von Axi-Cel versteht sich inklusive Mehrwertsteuer, er setzt sich aus 327.000,00 € Produktpreis und 62.130,00 € Mehrwertsteuer zusammen. Stand 31.10.2018: Die Prüfung auf eine Befreiung von der Mehrwertsteuer ist derzeit noch anhängig. GKV = gesetzliche Krankenversicherung; n. z. = nicht zutreffend		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Axi-Cel ist gemäß Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten klinischen Einrichtungen bestimmt [1]. Vorliegend werden daher die Kosten für den stationären Bereich dargestellt. Krankenhäuser erhalten Axi-Cel im Direktbezug vom

pharmazeutischen Unternehmer. Das Produkt ist nicht in der Lauer-Taxe gelistet, weshalb der pharmazeutische Unternehmer hierzu Angaben macht. Nach diesen Herstellerangaben beträgt der Verkaufspreis 327.000,00 € exklusive Mehrwertsteuer pro patientenindividueller Axi-Cel-Infusion. Dies entspricht einem Verkaufspreis von 389.130,00 € inklusive Mehrwertsteuer. Die Prüfung auf eine Befreiung von der Mehrwertsteuer ist derzeit noch anhängig (Stand: 31.10.2018). Der Verkaufspreis von Axi-Cel beinhaltet den Transport des Zellmaterials, den patientenindividuellen Herstellungsprozess und den Transport des Produktes zum Krankenhaus.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
		Entnahme der körpereigenen Leukozyten mittels stationärer Zellapherese		
Axi-Cel (YESCARTA®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	DRG R65B oder DRG R61G	1	1
		ZE2018-15 ¹	1	1
		Induktionstherapie und Administration von Axi-Cel		
		DRG R61E	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
¹ Zur Entnahme der Leukozyten wird näherungsweise der OPS-Code 8-823 („Zellapherese“) angenommen, da kein spezifischer OPS-Code für die Entnahme von Leukozyten vorliegt. Der OPS-Code wird daher stellvertretend herangezogen. GKV = gesetzliche Krankenversicherung; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); DRG = Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe); n. z. = nicht zutreffend; OPS = Operationen- und Prozedurenschlüssel				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, sind zusätzliche Aufwendungen mit der Verabreichung von Axi-Cel verbunden. Diese werden im Folgenden beschrieben.

Da die Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation auf qualifizierte klinische Einrichtungen beschränkt ist, werden im Folgendem ausschließlich stationäre Kosten aufgeführt [1]. Die Ermittlung des stationären Entgeltes erfolgt anhand des DRG-Fallpauschalenkatalogs (Diagnosis Related Group, DRG) [5]. Für das Gruppieren der in Frage kommenden DRG-Codes wurde die Onlineversion des DRG-Groupers der DRG-Research-Group benutzt, der die vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zertifizierte Grouping Engine GetDRG nutzt [6]. Für die Gruppierung wurden vorliegend die

Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) und der Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) jeweils in der Version 2018 herangezogen [7; 8]. Für Axi-Cel liegt aufgrund der Neuheit des Produktes kein OPS-Code vor. Auch der DRG-Fallpauschalenkatalog bildet die Behandlung mit Axi-Cel aufgrund der Neueinführung des Produktes nicht ab. Für die folgende Kostenherleitung werden daher näherungsweise bisher verfügbare OPS- und DRG-Kodierungen verwendet.

Entnahme der körpereigenen Leukozyten mittels stationärer Zellapherese

Für die Herstellung von Axi-Cel werden dem Patienten vor der Administration körpereigene Leukozyten entnommen. Hierzu ist eine Zellapherese notwendig. Für die Berechnung zusätzlicher GKV-Leistungen wird von einem separaten stationären Aufenthalt zur Durchführung der Zellapherese ausgegangen. Als Diagnosen werden die ICD-Codes C83.3 (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) und C85.2 (mediastinales [thymisches] großzelliges B-Zell-Lymphom) genutzt. Zur Entnahme der Leukozyten wird näherungsweise der OPS-Code 8-823 („Zellapherese“) angenommen, da kein spezifischer OPS-Code für die Entnahme von Leukozyten vorliegt. Bei einer Verweildauer von einem Tag ergibt sich für jede Konstellation von oben definierten ICD-Codes und OPS-Code 8-823 die DRG R65B („Hämatologische und solide Neubildungen, ein Belegungstag, Alter > 15 Jahre“). Bei mehr als einem Belegungstag ergeben sich für die ICD-Codes C83.3 und C85.2 in Kombination mit dem OPS-Code 8-823 die DRG R61G („Lymphom und nicht akute Leukämie, oh. Sepsis, oh. Kompliz. Konstell., oh. Bestimmte kompliz. Faktoren, oh. Äuß. Schw. CC, mit kompl. Diagnose od. Knochenaffektionen od. Knochenmarkbiopsie, Alter > 15 Jahre, oh. Best. Lymphom od. oh. Best. Chemotherapie“). Die resultierenden DRGs sind unabhängig vom Alter und Geschlecht des erwachsenen Patienten.

Zusätzlich zur DRG-Vergütung liegt für die Zellapherese in Anlage 4 des DRG-Fallpauschalenkataloges das krankenhausindividuelle Zusatzentgelt (ZE) ZE2018-15 vor.

Induktionstherapie

Für die Verabreichung der Induktionstherapie gemäß Fachinformation werden basierend auf oben genannten ICD-Codes entsprechende DRGs bestimmt. Bei der Induktionstherapie handelt es sich um eine nicht komplexe Chemotherapie, die mit dem OPS-Code 8-542.32 („nicht komplexe Chemotherapie, 3 Tage und 2 Medikamente“) kodiert wird. Außerdem ist der OPS-Code 5-399.5 („Implantation oder Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen [z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie]“) für die erforderliche Implantation eines venösen Katheterverweilsystems bei Chemotherapie zu kodieren. Alle ICD-Codes resultieren derzeit in Kombination mit den genannten OPS-Codes in der DRG R61E („Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation, mit Agranulozytose oder Portimplant. Oder Komplexbehandlung MRE oder komplexer Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, oh. Intensive Chemoth.“). Die resultierende DRG ist unabhängig vom Alter und Geschlecht des erwachsenen Patienten sowie von der im Rahmen der Fachinformation vorgesehenen Verweildauer. Die Kosten für die vor der

Administration von Axi-Cel empfohlene Gabe von oralem Paracetamol (500 – 1 000 mg) und intravenösem oder oralem (oder äquivalentem) Diphenhydramin (12,5 mg) werden nicht als zusätzliche GKV-Leistungen angeführt, da diese nicht verpflichtend in der Fachinformation vorgeschrieben werden.

Administration von Axi-Cel

Für die Administration von Axi-Cel liegt, wie bereits beschrieben, bisher kein spezifischer OPS-Code vor, weshalb für die Verabreichung von Axi-Cel und die damit verbundene Hospitalisierung keine spezifische DRG angegeben werden kann. Der künftige Einfluss auf die zusätzlichen GKV-Kosten ist daher nicht sicher bestimmbar. Weil die Behandlung mit Axi-Cel nach erfolgreichem Antrag auf einen spezifischen OPS-Code zukünftig anders kodiert werden würde, ist es jedoch möglich, dass im Zeitverlauf eine andere DRG-Kodierung eintreten kann.

Ermittlung der DRG- und Zusatzentgelt-Kosten

Im Folgenden werden die resultierenden Kosten in Tabelle 3-13 dargestellt. Die Relativgewichte der jeweiligen resultierenden DRG-Codes werden im nächsten Schritt mit dem für 2018 geltenden Bundesbasisfallwert (BBFW) in Höhe von 3.467,30 € multipliziert, um die DRG-Kosten zu ermitteln [9]. Die Vergütung für das Zusatzentgelt zur Zellapherese (ZE2018-15) ist krankenhausesindividuell. Zur Bestimmung der Zusatzentgelthöhe wurde eine orientierende Handsuche durchgeführt, um von Krankenhäusern veröffentlichte Entgelte für ZE2018-15 zu identifizieren. Die identifizierten Kosten für ZE2018-15 betragen zwischen 563,74 und 806 € [10-13]. Weil die organisatorischen und strukturellen Bedingungen der Krankenhäuser sich jedoch voneinander unterscheiden können, kann es zu Unterschieden in der tatsächlichen Durchführung und Abrechnung der Zellapherese kommen.

Tabelle 3-13: Herleitung der Kosten der Entnahme körpereigener Leukozyten und Induktionstherapie mit darauffolgender Administration von Axi-Cel

Eingabekategorien	Beschreibung der Eingabe	Eingegebene Daten
Entnahme der körpereigenen Leukozyten mittels stationärer Zellapherese		
Hauptdiagnose (ICD-10-Code)	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom oder Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	C83.3 oder C85.2
Nebendiagnose (ICD-10-Code)	-	-
Prozeduren (OPS-Code)	Zellapherese ¹	8-823

Eingabekategorien	Beschreibung der Eingabe	Eingegebene Daten
Kosten der Entnahme der körpereigenen Leukozyten mittels stationärer Zellapherese		
Berücksichtigungsfähige DRG	Beschreibung der DRG	DRG-Kosten
R65B	Hämatologische und solide Neubildungen, ein Belegungstag, Alter > 15 Jahre	Bewertungsrelation: 0,333 Bundesbasisfallwert: 3.467,30 € Entspricht DRG-Kosten: 1.154,61 €
R61G	Lymphom und nicht akute Leukämie, oh. Sepsis, oh. Kompliz. Konstell., oh. Bestimmte kompliz. Faktoren, oh. Äuß. Schw. CC, mit kompl. Diagnose od. Knochenaffektionen od. Knochenmarkbiopsie, Alter > 15 Jahre, oh. Best. Lymphom od. oh. Best. Chemotherapie	Bewertungsrelation: 0,798 Bundesbasisfallwert: 3.467,30 € Entspricht DRG-Kosten: 2.766,91 €
Berücksichtigungsfähige Zusatzentgelte	Beschreibung des Zusatzentgeltes	Kosten Zusatzentgelt
ZE2018-15	Zellapherese ¹	563,74 – 806 € <u>[10-13]</u>
Induktionstherapie und Administration von Axi-Cel		
Hauptdiagnose (ICD-10-Code)	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom oder mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	C83.3 oder C85.2
Nebendiagnose (ICD-10-Code)	-	-
Prozeduren (OPS-Code)	Implantation oder Wechsel von venösen Katheterverweilsystemen (z.B. zur Chemotherapie oder zur Schmerztherapie) und Nicht komplexe Chemotherapie,	5-399.5 und 8-542.32

Eingabekategorien	Beschreibung der Eingabe	Eingegebene Daten
	3 Tage und 2 Medikamente	
Kosten der Induktionstherapie und Administration von Axi-Cel		
Berücksichtigungsfähige DRG	Beschreibung der DRG	DRG-Kosten
R61E	Lymphom und nicht akute Leukämie, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation, mit Agranulozytose oder Portimplant. Oder Komplexbehandlung MRE oder komplexer Diagnostik bei Leukämie, ohne äußerst schwere CC, Alter > 15 Jahre, oh. Intensive Chemoth.	Bewertungsrelation: 1,641 Bundesbasisfallwert: 3.467,30 € Entspricht DRG-Kosten: 5.689,84 €
<p>¹ Zur Entnahme der Leukozyten wird näherungsweise der OPS-Code 8-823 („Zellapherese“) angenommen, da kein spezifischer OPS-Code für die Entnahme von Leukozyten vorliegt. Der OPS-Code und das resultierende Zusatzentgelt werden stellvertretend zur Bestimmung der Kosten herangezogen.</p> <p>ICD-10 = Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; OPS = Operationen- und Prozedurenschlüssel; DRG = Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)</p>		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten der Entnahme der körpereigenen Leukozyten mittels stationärer Zellapherese	
DRG R65B	1.154,61 €
oder DRG R61G	2.766,91 €
und ZE2018-15 ¹	563,74 – 806 € ^[10-13]

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten der Induktionstherapie und Administration von Axi-Cel	
DRG R61E	5.689,84 €
<p>¹ Zur Entnahme der Leukozyten wird näherungsweise der OPS-Code 8-823 („Zellapherese“) angenommen, da kein spezifischer OPS-Code für die Entnahme von Leukozyten vorliegt. Der OPS-Code und das resultierende Zusatzentgelt werden stellvertretend zur Bestimmung der Kosten herangezogen.</p> <p>GKV = gesetzliche Krankenversicherung; DRG = = Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe); OPS = Operationen- und Prozedurenschlüssel</p>	

Begründen Sie die Angaben in

Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die DRG-Codes und Zusatzentgelte in

Tabelle 3-14 sind anhand der obenstehenden Systematik mit den entsprechenden DRG-Bewertungsrelationen und des Bundesbasisfallwertes für das Jahr 2018 errechnet [9; 5]. Hierzu wird die Bewertungsrelation eines DRG-Codes mit dem Bundesbasisfallwert multipliziert und ergibt die Summe der an das Krankenhaus zu zahlenden Vergütung (siehe Tabelle 3-13). Die Kosten für das Zusatzentgelt zur Zellapherese (ZE2018-15) sind krankenhausesindividuell. Zur Bestimmung der Zusatzentgelthöhe wurde eine orientierende Handsuche durchgeführt, um von Krankenhäusern veröffentlichte Entgelte für ZE2018-15 zu identifizieren. Die identifizierten Kosten für ZE2018-15 betragen zwischen 563,74 und 806 € [10-13].

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen),

Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-7 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axi-Cel (YESCARTA®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	DRG R65B oder DRG R61G und ZE0218-15 ¹ und DRG R61E	1.154,61 € oder 2.766,91 € und 563,74 – 806,00 € [10-13]und 5.689,84 €	
		Resultierende Spanne	7.408,19 – 9.262,75 €	7.563.761,99 – 11.559.912,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
n. z.	n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
¹ Zur Entnahme der Leukozyten wird näherungsweise der OPS-Code 8-823 („Zellapherese“) angenommen, da kein spezifischer OPS-Code für die Entnahme von Leukozyten vorliegt. Der OPS-Code und das resultierende Zusatzentgelt werden stellvertretend zur Bestimmung der Kosten herangezogen. GKV = gesetzliche Krankenversicherung; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); DRG = Diagnosis Related Group (diagnosebezogene Fallgruppe); n. z. = nicht zutreffend; OPS = Operationen- und Prozedurenschlüssel				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Axi-Cel (YESCARTA®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Produktpreis: 389.130,00 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 7.408,19 – 9.262,75 € Resultierende Spanne: 396.538,19 – 398.392,75 €	GKV-Patienten: 1 021 – 1 248 Produktpreis: 397.301.730,00 – 485.634.240,00 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 7.563.761,99 – 11.559.912,00 € Resultierende Spanne: 404.865.491,99 – 497.194.152,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
n. z.	n. z.	n. z.	n. z.
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. GKV = gesetzliche Krankenversicherung; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales B-Zell-Lymphom); n. z. = nicht zutreffend			

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.

Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor. Grundsätzlich kommen alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Axi-Cel infrage, solange keine Kontraindikation vorliegt. Da die Gabe von Axi-Cel in einer qualifizierten klinischen Einrichtung erfolgen muss, wird von einem rein stationären Versorgungsbereich ausgegangen.

Kontraindikation

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

Therapieabbrecher

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

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

Da ein konkreter Versorgungsanteil nur schwer geschätzt werden kann, wird auf eine Änderung der Jahrestherapiekosten verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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.

Der verwendete DRG-Groupier ist auf der Seite der DRG-Research-Group abrufbar [6].

Die Bewertungsrelationen der DRG-Fallpauschalen sind dem Fallpauschalenkatalog 2018 entnommen [5].

Der Bundesbasisfallwert 2018 ist der Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 des Gesetzes über die Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen (KHEntgG) für den Vereinbarungszeitraum 2018 entnommen [9].

Den Kosten der krankenhausindividuellen Zusatzentgelte liegt eine Auswahl öffentlich einsehbarer Entgelttarife der Universitätskliniken Ulm, Heidelberg, Bonn und der Charité Berlin zugrunde [10-13].

Der ICD-10-GM-Katalog sowie die OPS sind in der Version 2018 der Seite des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen [7; 8].

Der Preis von Axi-Cel basiert auf der Angabe des pharmazeutischen Unternehmers.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Kite Pharma EU B.V. 2018. Fachinformation YESCARTA®. Stand: August 2018.
2. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3 zeta chimeric antigen receptor for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma.
3. European Medicines Agency (EMA) 2015. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma.
4. European Medicines Agency (EMA) 2018. Orphan Maintenance Assessment Report Yescarta®.
5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) 2017. Fallpauschalen-Katalog 2018. <https://www.g->

- drg.de/content/download/7387/55403/version/1/file/Fallpauschalen_Katalog_2018_171124.pdf.
6. DRG-Research-Group 2018. *DRG-Webgrouper* [Online]. Verfügbar unter: http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=112 [Zugriff am 17.08.2018].
 7. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2018. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/icd-10-gm/version2018/x1gbp2018.zip>.
 8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. Operationen- und Prozedurenschlüssel, Version 2018. <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/klassifikationen/ops/version2018/p1sbp2018.zip>.
 9. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung e. V. & V., D. K. e. 2017. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2018. https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2018.pdf.
 10. Charité Berlin 2018. *DRG-Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und Pflegekostentarif im Anwendungsbereich der BPfIV sowie Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG / §14 BPfIV* [Online]. Verfügbar unter: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif_21_03_2018.pdf [Zugriff am 25.06.2018].
 11. Universitätsklinikum Bonn 2017. *Behandlungskostentarif, Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG* [Online]. Verfügbar unter: [http://www.ukb.uni-bonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/DRG_Entgelttarif_01012018.pdf/\\$FILE/DRG_Entgelttarif_01012018.pdf](http://www.ukb.uni-bonn.de/42256BC8002B7FC1/vwLookupDownloads/DRG_Entgelttarif_01012018.pdf/$FILE/DRG_Entgelttarif_01012018.pdf) [Zugriff am 25.06.2018].
 12. Universitätsklinikum Heidelberg 2018. *DRG Entgelttarif für stationäre Krankenhausleistungen* [Online]. Verfügbar unter: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/verwaltung/abteilung_2/abteilung_2.2/2018-01-01_DRG_Entgelttarif_fuer_stationaere_Krankenhausleistungen_ab_01.01.2018.pdf [Zugriff am 25.06.2018].
 13. Universitätsklinikum Ulm 2018. *DRG- und PEPP Entgelttarif für das Universitätsklinikum Ulm* [Online]. Verfügbar unter: https://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/default/01_Patienten-Besucher/Downloads/02-2018-DRG-und_PEPP-Entgelttarif_fuer_das_Universitaetsklinikum_02_2018.pdf [Zugriff am 25.06.2018].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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

„Die Gabe von YESCARTA muss in einer qualifizierten klinischen Einrichtung erfolgen.

Die YESCARTA-Therapie ist unter der Anleitung von medizinischem Fachpersonal einzuleiten und zu überwachen, das in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und das in der Verabreichung von YESCARTA und dem Management von Patienten, die mit YESCARTA behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion müssen mindestens vier Dosen Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zur Anwendung bereit stehen.

Dosierung

YESCARTA ist nur für die autologe Anwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Verfügbarkeit von YESCARTA muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus intravenös verabreichtem Cyclophosphamid 500 mg/m² und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m² besteht, sollte am 5., 4. und 3. Tag vor Infusion von YESCARTA verabreicht werden.

Prämedikation

- Die Gabe von oralem Paracetamol (500 – 1000 mg) und intravenösem oder oralem (oder äquivalentem) Diphenhydramin 12,5 mg ca. 1 Stunde vor der YESCARTA-Infusion wird empfohlen.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Steroide wird nicht empfohlen, da diese die Aktivität von YESCARTA beeinflussen können.

Überwachung

- Die Patienten sind in den ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptomen eines potenziellen Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS), auf neurologische Ereignisse und andere Toxizitäten zu überwachen. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion, oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.

Besondere Patientengruppen

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Wirksamkeit stimmte mit der in der behandelten Gesamtpatientenpopulation überein.

Art der Anwendung

YESCARTA ist mittels intravenöser Infusion zu verabreichen.

YESCARTA darf nicht bestrahlt werden. Es darf kein Inline-Filter verwendet werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Medizinische Fachkräfte, die YESCARTA handhaben, müssen daher geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung von YESCARTA

- Es ist zu verifizieren, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der YESCARTA-Kassette übereinstimmt.
- Der YESCARTA-Beutel darf nicht aus der Kassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit denen des Patienten, der YESCARTA erhalten soll, übereinstimmen.
- Nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, ist der YESCARTA-Beutel aus der Kassette zu nehmen.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Kassette mit den Informationen auf dem Etikett des Beutels übereinstimmen.
- Vor dem Auftauen ist der Beutel auf Unversehrtheit zu untersuchen. Wenn der Beutel beschädigt ist, sind die vor Ort geltenden Bestimmungen einzuhalten (oder es ist direkt Kontakt mit Kite aufzunehmen).
- Der Infusionsbeutel ist gemäß den vor Ort geltenden Bestimmungen in einen zweiten sterilen Beutel zu verpacken.
- YESCARTA ist bei ca. 37 °C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen aufzutauen, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Der Beutelinhalt ist vorsichtig durchzumischen, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, ist der Beutelinhalt weiter vorsichtig durchzumischen. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. YESCARTA darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.

- Nach dem Auftauen ist YESCARTA bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) stabil.

Verabreichung

- Nur zur autologen Anwendung.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und Notfallausrüstung zur Verfügung stehen.
- Es dürfen keine Filter zur Leukozytendepletion verwendet werden.
- Für die Gabe von YESCARTA wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- Die Identität des Patienten muss erneut verifiziert werden, um sie mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem YESCARTA-Beutel abzugleichen.
- Die Schläuche sind vor der Infusion mit 0,9% Natriumchloridlösung (0,154 mmol Natrium pro ml) zu spülen.
- Es ist der gesamte Inhalt des YESCARTA-Beutels innerhalb von 30 Minuten zu infundieren, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe. YESCARTA ist nach dem Auftauen bei Raumtemperatur bis zu 3 Stunden stabil.
- Der Beutel ist während der YESCARTA-Infusion sanft zu schütteln, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Beutels infundiert wurde, sind die Schläuche mit derselben Infusionsrate mit 0,9% Natriumchloridlösung (0,154 mmol Natrium pro ml) durchzuspülen, um sicherzustellen, dass die gesamte YESCARTA-Dosis appliziert wurde.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung, siehe Abschnitt 6.6.“

Gegenanzeigen

„Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Die Kontraindikationen der Chemotherapie zur Lymphodepletion sind müssen berücksichtigt werden.“

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

„Allgemein

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

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

Mit YESCARTA behandelte Patienten sollen kein Blut und keine Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

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

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 Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) aufgetreten. Im Zusammenhang mit YESCARTA wurde ein schweres CRS, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Reaktionen, sehr häufig beobachtet, wobei die Zeit bis zum Einsetzen des Syndroms 1 bis 12 Tage betrug (siehe Abschnitt 4.8).

Stellen Sie sicher, dass für jeden Patienten innerhalb von 2 Stunden nach der YESCARTA-Infusion mindestens 4 Dosen Tocilizumab (ein IL-6-Rezeptor-Blocker) für eine Infusion verfügbar sind.

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

Empfehlen Sie den Patienten, sich für einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung zu begeben, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome eines CRS auftreten. Es wurden Behandlungsalgorithmen entwickelt, um einige der CRS-Symptome, die bei Patienten unter YESCARTA aufgetreten sind, zu lindern. Dies schließt die Anwendung von Tocilizumab bzw. Tocilizumab und Kortikosteroiden für mittelgradiges, schweres oder lebensbedrohliches CRS ein (siehe Zusammenfassung in Tabelle 1). Patienten mit CRS Grad 2 oder höher (z. B. nicht auf Flüssigkeitsgabe ansprechende Hypotonie, oder Hypoxie, die eine ergänzende Sauerstoffgabe erfordert) sollten durch kontinuierliches telemetrisches Monitoring der Herzfrequenz sowie Pulsoximetrie überwacht werden. Bei Patienten mit schwerem CRS sollte die Durchführung eines Echokardiogramms zur Überwachung der Herzfunktion erwogen werden. Bei schwerem lebensbedrohlichen CRS ist eine intensiv-medizinische Behandlung indiziert.

YESCARTA darf nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen angewendet werden, bis diese Erkrankungen unter Kontrolle sind.

CRS ist bekanntermaßen mit Endorgan-Dysfunktion (z. B. Leber, Nieren, Herz und Lunge) assoziiert. Darüber hinaus kann im Zusammenhang mit CRS eine Verschlechterung zugrunde liegender Organpathologien auftreten. Patienten mit einer medizinisch signifikanten kardialen Dysfunktion sollten entsprechend intensiv-medizinischer Standards überwacht werden und Maßnahmen wie Echokardiographie sollten erwogen werden.

Für die Diagnose des CRS müssen alternative Ursachen einer systemischen inflammatorischen Reaktion, einschließlich Infektion, ausgeschlossen werden. Führen Sie bei febriler Neutropenie eine Infektionsdiagnostik durch und behandeln Sie die Erkrankung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen medizinisch angezeigten supportiven Maßnahmen.

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 Zytokin-Freisetzungssyndroms nicht empfohlen.

Tabelle 1. Einstufung und Behandlungsleitfaden für CRS

CRS-Schweregrad (a)	Tocilizumab	Steroide
Schweregrad 1 Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	n. z.	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.	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. Kortikoidgabe fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend über 3 Tage ausschleichen. Wenn keine Besserung eintritt, gemäß Schweregrad 4 (siehe unten) behandeln.
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome Notwendigkeit einer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) 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.
n. z. = nicht zutreffend (a) Lee et al 2014 (b) Behandlung neurologischer Nebenwirkungen, siehe Tabelle 2 (c) Genauere Informationen siehe Fachinformation von Tocilizumab		

Neurologische Nebenwirkungen

Bei mit YESCARTA behandelten Patienten wurden sehr häufig schwere neurologische Nebenwirkungen beobachtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können (siehe Abschnitt 4.8.). Bei Patienten mit Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) in der Anamnese, wie z. B. Krampfanfällen oder zerebrovaskulärer Ischämie, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko. Tödliche und schwerwiegende Fälle von Hirnödemen wurden bei Patienten, die mit YESCARTA behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome neurologischer Nebenwirkungen zu überwachen (Tabelle 2). Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion zumindest einmal täglich in der qualifizierten klinischen Einrichtung auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizität überwacht werden. Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. 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 zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome einer neurologischen Toxizität auftreten. Eine Überwachung der Vitalzeichen und Organfunktionen ist, in Abhängigkeit von der Schwere der Nebenwirkung, in Erwägung zu ziehen.

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

Tabelle 2. Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Nebenwirkungen

Einstufung	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Bewertung		
Schweregrad 2	<p>Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS mit Schweregrad 2 verabreichen.</p> <p>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 über 3 Tage ausschleichen.</p>	<p>Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös verabreichen.</p> <p>Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend über 3 Tage ausschleichen.</p>
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	

Einstufung	Gleichzeitiges CRS	Kein gleichzeitiges CRS
Bewertung		
Schweregrad 3	<p>Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS mit Schweregrad 2 verabreichen.</p> <p>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 über 3 Tage ausschleichen.</p>	<p>Dexamethason 10 mg alle 6 Stunden intravenös applizieren.</p> <p>Anwendung von Dexamethason fortführen, bis das Ereignis Grad 1 oder geringer erreicht; anschließend über 3 Tage ausschleichen.</p>
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	
Schweregrad 4	<p>Tocilizumab gemäß Tabelle 1 zur Behandlung von CRS mit Schweregrad 2 verabreichen.</p> <p>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.</p>	<p>Methylprednisolon 1.000 mg über 3 Tage hinweg täglich intravenös verabreichen; bei Besserung wie oben beschrieben behandeln.</p>
	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen in Erwägung ziehen.	

Infektionen und febrile Neutropenie

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

Nach der YESCARTA-Infusion sind bei Patienten febrile Neutropenien beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Diese können gleichzeitig mit einem CRS auftreten. Im Falle einer febrilen Neutropenie ist eine Infektionsdiagnostik durchzuführen und eine Behandlung mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeiten und anderen supportiven Maßnahmen, je nach medizinischer Indikation, einzuleiten.

HBV-Reaktivierung

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

Länger anhaltende Zytopenien

Nach Chemotherapie zur Lymphodepletion und YESCARTA-Infusion können die Patienten über mehrere Wochen anhaltende Zytopenien entwickeln. Nach YESCARTA-Infusion traten sehr häufig länger anhaltende Zytopenien 3. oder höheren Grades auf, einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie. Überwachen Sie das Blutbild nach der YESCARTA-Infusion.

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 DMSO oder residuales Gentamicin in YESCARTA zurückzuführen sein.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit YESCARTA behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Es ist eine lebenslange Überwachung auf sekundäre Malignome durchzuführen. Wenn ein sekundäres Malignom auftritt, ist das Unternehmen zu kontaktieren, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung zu erhalten.

Tumorlysesyndrom (TLS)

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

Frühere Anti-CD19-Therapie

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 300 mg Natrium pro Infusion, 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. Eine Impfung mit viralen Lebendimpfstoffen wird mindestens 6 Wochen lang vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphodepletion, während der YESCARTA-Therapie und bis zur Wiederherstellung des Immunsystems nach der Behandlung mit YESCARTA nicht empfohlen.“

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

„Gebärfähige Frauen/Verhütung“

Vor Beginn der YESCARTA-Therapie muss bei gebärfähigen Frauen der Schwangerschaftsstatus erhoben werden.

Informationen zur Notwendigkeit der Anwendung einer wirksamen Verhütungsmethode bei Patientinnen, die eine Chemotherapie zur Lymphodepletion erhalten, können Sie den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphodepletion 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. Daher wird YESCARTA für Schwangere oder gebärfähige Frauen Alter, die keine Verhütung anwenden, nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der YESCARTA-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

„YESCARTA hat einen erheblichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund des Potenzials neurologischer Ereignisse, einschließlich veränderter mentaler Fähigkeiten oder Krampfanfälle, sollten Patienten nach der YESCARTA-Infusion mindestens 8 Wochen lang nach der Infusion oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.“

Nebenwirkungen

„Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendsten und am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind CRS (93 %), Enzephalopathie (58 %) und Infektionen (38 %). Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie 3. oder höheren Grades, die bis Tag 30 oder länger andauerten, traten bei 31 %, 27 % bzw. 17 % der Patienten auf.

In einer einarmigen Studie wurden Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem, aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom mit YESCARTA behandelt. Es wurden sieben Patienten in Phase 1 und 101 Patienten in Phase 2 behandelt (N = 108).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 55 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind unter anderem Enzephalopathie (20 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (15 %), bakterielle Infektionen (5 %), Virusinfektionen (5 %), Pyrexie (5 %) und febrile Neutropenie (5 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades sind unter anderem Enzephalopathie (30 %), Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern (19 %), Zytokin-Freisetzungssyndrom (12 %), bakterielle Infektionen (8 %), Aphasie (7 %), Virusinfektionen (6 %), Delirium (6 %), Hypotonie (6 %) und Hypertonie (6 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

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

Tabelle 3. Im Zusammenhang mit YESCARTA identifizierte unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	Sehr häufig	Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern Virusinfektionen Bakterielle Infektionen
	Häufig	Pilzinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Sehr häufig	Leukopenie Neutropenie Anämie Thrombozytopenie
	Häufig	Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems		
	Sehr häufig	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie
	Häufig	Überempfindlichkeit Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Sehr häufig	Dehydration Appetit vermindert Hypophosphatämie Hyponatriämie Hypoalbuminämie Gewichtsverlust
	Häufig	Hypokalzämie
Psychiatrische Erkrankungen		
	Sehr häufig	Delirium Angst
	Häufig	Insomnie

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems		
	Sehr häufig	Enzephalopathie Kopfschmerzen Tremor Schwindelgefühl Aphasie
	Häufig	Ataxie Neuropathie Krampfanfall Dyskalkulie Myoklonus
Herzerkrankungen		
	Sehr häufig	Tachykardie Arrhythmie
	Häufig	Herzstillstand Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen		
	Sehr häufig	Hypotonie Hypertonie
	Häufig	Thrombose <i>Capillary leak syndrome</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Sehr häufig	Husten Dyspnoe Hypoxie Pleuraerguss
	Häufig	Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig	Durchfall Übelkeit Erbrechen Verstopfung Abdominalschmerz Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Häufig	Ausschlag

Systemorganklasse (SOC)	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
	Sehr häufig	Motorische Funktionsstörung Schmerz in einer Extremität Rückenschmerz Arthralgie Muskelschmerz
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Häufig	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig	Müdigkeit Pyrexie Ödem Schüttelfrost
Untersuchungen		
	Sehr häufig	Alanin-Aminotransferase erhöht Aspartat-Aminotransferase erhöht
	Häufig	Bilirubin erhöht

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

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

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit CRS sind Pyrexie (76 %), Hypotonie (41 %), Hypoxie (21 %), Tachykardie (21 %) und Schüttelfrost (19 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit CRS auftreten können, schließen akute Nierenschädigung, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Herzstillstand, Herzinsuffizienz, *Capillary leak syndrome*, Hypotonie, Hypoxie und hämophagozytische Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) ein. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Neurologische Nebenwirkungen

Neurologische Nebenwirkungen traten bei 65 % der Patienten auf; bei 31 % davon traten Nebenwirkungen 3. oder höheren Grades (schwer oder lebensbedrohlich) auf. Die mediane Dauer bis zum Einsetzen betrug 5 Tage (Spanne 1 bis 17 Tage). Die mediane Dauer betrug 13 Tage, mit einer Spanne von 1 bis 191 Tagen. Achtundneunzig Prozent (98 %) aller Patienten erholten sich von den neurologischen Nebenwirkungen.

Die häufigsten Anzeichen oder Symptome im Zusammenhang mit neurologischen Nebenwirkungen beinhalten Enzephalopathie (58 %), Tremor (31 %), Aphasie (18 %) und Delirium (17 %). Bei Patienten, denen YESCARTA verabreicht wurde, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich Enzephalopathie (20 %), Aphasie (4 %), Delirium (4 %) und Krampfanfälle (1 %), berichtet. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Febrile Neutropenie und Infektionen

Febrile Neutropenie wurde nach der YESCARTA-Infusion bei 35 % der Patienten beobachtet.

In ZUMA-1 traten Infektionen bei 38 % der Patienten auf. Infektionen 3. oder höheren Grades (schwer, lebensbedrohlich oder tödlich) traten bei 25 % der Patienten auf. Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, bakterielle Infektionen und Virusinfektionen 3. oder höheren Grades traten bei 19 %, 8 % bzw. 6 % der Patienten auf. Der häufigste Infektionsort waren die Atemwege. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Überwachung und Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Länger anhaltende Zytopenien

Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie), Anämie und Thrombozytopenie 3. oder höheren Grades traten bei 93 %, 63 % bzw. 56 % der Patienten auf. Eine länger anhaltende (an Tag 30 oder später noch vorliegende) Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie 3. oder höheren Grades traten bei 31 %, 27 % bzw. 17 % der Patienten auf. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Hypogammaglobulinämie

In ZUMA-1 trat eine Hypogammaglobulinämie bei 17 % der Patienten auf. Hinsichtlich eines Leitfadens zur Behandlung siehe Abschnitt 4.4.

Immunogenität

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

Besondere Patientengruppen

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Anwendung von YESCARTA bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren vor. Sicherheit und Wirksamkeit waren im Allgemeinen zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und Patienten unter 65 Jahren, die mit YESCARTA behandelt wurden, vergleichbar. Die Ergebnisse stimmten zwischen Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 sowie zwischen beiden Geschlechtern überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

Überdosierung

„Es liegen keine Daten bezüglich der Anzeichen einer Überdosierung mit YESCARTA vor.“

Inkompatibilitäten

„Aufgrund fehlender Kompatibilitätsstudien darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.“

Dauer der Haltbarkeit

„YESCARTA ist 1 Jahr haltbar, wenn es gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff (≤ -150 °C) aufbewahrt wird.

Nach vollständigem Auftauen ist YESCARTA bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) haltbar. Die YESCARTA-Infusion muss jedoch innerhalb von 30 Minuten nach vollständigem Auftauen beginnen, und die Gesamtdauer der YESCARTA-Infusionszeit soll 30 Minuten nicht überschreiten. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht wieder eingefroren werden.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

„YESCARTA-Beutel müssen in der Dampfphase von Flüssigstickstoff ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) aufbewahrt werden und gefroren bleiben bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um zu gewährleisten, dass dem Patienten lebensfähige, lebende autologe Zellen verabreicht werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.“

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

„Eine Bestrahlung könnte zur Inaktivierung des Arzneimittels führen.

Für die Beseitigung des Arzneimittels zu treffende Vorsichtsmaßnahmen

YESCARTA enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Für nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind die lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit zu beachten. Alle Materialien, die mit YESCARTA in Berührung gekommen sind (feste und flüssige Abfallmaterialien), sind gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zur biologischen Sicherheit als potenziell infektiöse Abfallmaterialien zu handhaben und zu beseitigen.“

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 vor. Es finden sich jedoch entsprechende Angaben in Annex II sowie in einem separaten Dokument, welches für Deutschland mit dem Paul-Ehrlich-Institut abgestimmte weitere zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung enthält [2; 3].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Kernelemente:

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung der medizinischen Einrichtung

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

Vor der Behandlung von Patienten muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen für die direkte Verfügbarkeit in der Klinik von 4 Dosen Tocilizumab zur Behandlung eines CRS für jeden Patienten sorgen.

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

Die Verfügbarkeit von Tocilizumab an allen Krankenhäusern und assoziierten Zentren muss vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sichergestellt werden, bis eine zugelassene Behandlung gegen CRS in der EU verfügbar ist.

Schulungsprogramm

Vor dem Inverkehrbringen von YESCARTA® im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Schulungsprogramm für medizinisches Fachpersonal

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

- Unterstützung der Identifizierung eines CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Behandlung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Sicherstellung einer angemessenen neurologischen Überwachung des CRS und schwerer neurologischer Nebenwirkungen
- Unterstützung der Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten
- Sicherstellung, dass Nebenwirkungen in ausreichendem und angemessenem Umfang gemeldet werden
- Sicherstellung, dass detaillierte Anweisungen über das Auftauverfahren bereitgestellt werden
- Sicherstellung, dass vor Ort 4 Dosen Tocilizumab für jeden Patienten vor der Behandlung mit YESCARTA® 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

Für Deutschland mit dem Paul-Ehrlich-Institut abgestimmte weitere zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Um die mit der Behandlung von YESCARTA[®] assoziierten Risiken (z. B. CRS und schwerwiegende neurologische Nebenwirkungen) zu minimieren, müssen die klinischen Einrichtungen einen formellen Qualifizierungsprozess durchlaufen, bevor sie YESCARTA[®] bestellen können. Die Fachinformation von YESCARTA[®] spezifiziert, dass die Gabe von YESCARTA[®] in einer qualifizierten klinischen Einrichtung erfolgen muss.

Die Qualifizierung der klinischen Einrichtung erfolgt in Übereinstimmung mit den Vorgaben der zuständigen nationalen Behörden oder entsprechend den gesetzlichen nationalen Vorgaben, falls zutreffend. Der Qualifizierungsprozess wird durch das entsprechende zuständige Fachpersonal (QA Site Qualification EU Team) von Kite Pharma EU B.V. durchgeführt.

Der Qualifizierungsprozess für die klinischen Einrichtungen umfasst die folgenden Schritte:

Einführung in Schlüsselprozesse im Zusammenhang mit YESCARTA[®]

Mit den entsprechenden Gesundheitsdienstleistern in der klinischen Einrichtung finden Meetings zu Beginn der Qualifizierung statt, um die Prozesse im Zusammenhang mit YESCARTA[®] zu erläutern (d. h. Übermittlung der Bestellung der Zellen, Durchführung der Apherese und Versand des gewonnenen Zellmaterials, Erhalt und Lagerung des finalen Produktes bzw. Umgang mit dem finalen Produkt, Training in der Einrichtung, Risikomanagement-Plan).

Qualitätsaudit

Ein Qualitätsaudit wird durch das QA Site Qualification EU Team von Kite Pharma EU B.V. durchgeführt, um sicherzustellen, dass jede an dem Prozess beteiligte Abteilung der klinischen Einrichtung die Qualitätskriterien erfüllt, welche für eine Behandlung von Patienten mit YESCARTA[®] erforderlich sind. Dies betrifft folgende Abteilungen der klinischen Einrichtung: die Abteilung, welche die Apherese, die Zelltherapie bzw. die Behandlung durchführen, sowie die Apotheke.

Training der entsprechenden Gesundheitsdienstleister

Das Training der entsprechenden Gesundheitsdienstleister beinhaltet folgende Punkte:

- Kite Standardarbeitsanweisungen, welche die Anforderungen an die Qualität oder den Umgang mit Leukapherese-Material und finalem Produkt enthalten
- Wie Patienten zu registrieren, YESCARTA® zu bestellen und der Prozessablauf rund um das Zellprodukt zu verfolgen ist
- YESCARTA® Fachinformation
- YESCARTA® Risikomanagement-Plan

„Probelauf“

Es wird eine „Probelauf“ zur Simulation und zum Üben der Aufnahme der Patienten sowie des Bestellprozesses der Zellen durchgeführt, um den gesamten Prozess von der Aufnahme der Patienten bis zum Eintreffen von YESCARTA® in der klinischen Einrichtung aufzuzeigen.

Fortlaufende Überwachung der Compliance

Das QA Site Qualification EU Team von Kite Pharma EU B.V. wird auf Quartalsbasis prüfen (mittels Reviewprozessen und periodischen Audits), ob eine klinische Einrichtung weiterhin den Anforderungen entspricht, die für eine Behandlung der Patienten mit YESCARTA® erforderlich sind. Klinische Einrichtungen, die die Anforderungen nicht mehr erfüllen, welche die Patientensicherheit potenziell beeinflussen können (siehe nachfolgende Auflistung der schwerwiegenden Mängel, welche eine Suspendierung bedingen), werden durch das QA Site Qualification EU Team von Kite Pharma EU B.V. suspendiert. Dies bedeutet, dass sie weder Patienten aufnehmen noch YESCARTA® erhalten können, bis eine adäquate Behebung der Mängel erfolgt ist. Zeitgleich wird Kite die zuständige nationale Behörde (im Fall von Deutschland das Paul-Ehrlich-Institut sowie die lokalen Landesbehörden) über die festgestellten Mängel und die Suspendierung der klinischen Einrichtung informieren.

Liste der schwerwiegenden Mängel, die zu einer Suspendierung einer klinischen Einrichtung führen:

- Falsche Etikettierung des Apherese-Materials
- Verabreichung von YESCARTA® an den falschen Patienten
- Bestätigtes Nichtvorrätighalten eines pro Patient ausreichenden Vorrats an Tocilizumab

- Anhaltende Fehler bei der Lagerung, der Vorbereitung und dem Umgang mit YESCARTA® (nach erneutem Training)

Die Notwendigkeit einer Suspendierung der Aufnahme von Patienten aus jedem anderen Grund wird mit dem Paul-Ehrlich-Institut und der lokalen Landesbehörde abgestimmt, bevor eine entsprechende Maßnahme getroffen wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-17: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fälligkeitsdatum
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Zur Untersuchung des Sicherheitsprofils, einschließlich Langzeitsicherheit bei Patienten mit malignen Erkrankungen der B-Lymphozyten, die nach der Markteinführung mit Axi-Cel behandelt werden, soll der Antragsteller eine Registerstudie einreichen und durchführen.	Aktualisierungsberichte: jährliche Sicherheitsberichte und 5-Jahres-Zwischenberichte Abschlussbericht der Studienergebnisse: Dezember 2038

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Die folgenden Informationen entstammen dem EPAR [2].

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-18: 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 Anwendbarkeit des Produktes aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion
Fehlende Informationen	Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Neues Auftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung Langzeitsicherheit
CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); RCR = Replication-Competent Retrovirus (replikations-kompetenter Retrovirus); TLS = Tumorlysesyndrom; GVHD = Graft-versus-host-disease	

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-19: 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>				
Geplante nicht-interventionelle Registerstudie (PASS) Geplant	Zusätzliche Charakterisierung der identifizierten Risiken, weitere Auswertung von potenziellen Risiken und fehlenden Informationen	Identifizierte Risiken, potenzielle Risiken, und fehlende Information	Einreichung des Protokolls	Innerhalb von 6 Monaten nach EC-Entscheidung

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

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

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
ZUMA-4 Laufend	Phase-1/2-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-C19 bei rezidivierten/refraktären pädiatrischen ALL-Patienten	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht	Jährlich 23.11.2033
ZUMA-5 Laufend	Multizentrische Phase-2-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem indolentem NHL	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht	Jährlich Noch festzulegen

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
ZUMA-6 Laufend	Unterstützende Phase-1/2-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel in Kombination mit Atezolizumab bei refraktären DLBCL-Patienten	Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem CRS Zytopenien einschließlich aplastischer Anämie Infektionen Hypogammaglobulinämie Sekundäre Malignität Immunogenität RCR TLS Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen Langzeitsicherheit	Sicherheitsupdates im PSUR Finaler Bericht	Jährlich 30.03.2023
<p>PASS = Post Authorization Safety Study; NHL = Non-Hodgkin-Lymphom; RCR = Replication-Competent Retrovirus (replikations-kompetenter Retrovirus); TLS = Tumorlysesyndrom; PSUR = Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht); MCL = Mantle Cell Lymphoma (Mantelzell-Lymphom); ALL = akute lymphatische Leukämie; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)</p>				

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-20: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Schwere neurologische Nebenwirkungen einschließlich Hirnödem	<p>Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p>Packungsbeilage Abschnitte 2, 4</p> <p>Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungsmaterial für medi- 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen:</p> <p>Follow-up-Fragebogen für Ereignisse</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</p> <p>Register, Verschreiber-Befragung und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6</p>

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

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
TLS	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
Verschlechterung der GVHD	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Register
Übertragung von infektiösen Erregern über das Produkt	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.2 Packungsbeilage Abschnitt 3 Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Verringerung der Anwendbarkeit des Produkts aufgrund einer falschen Zubereitung der Infusion	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Kenntnis und Einhaltung der Handhabungs-, Vorbereitungs- und Verabreichungs-Richtlinien Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Register
Anwendung bei nicht-kaukasischen Patientenpopulationen	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
Neues Auftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung	Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung: Fachinformation Abschnitt 5.1 Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Register
Langzeitsicherheit	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Anwendung beschränkt auf Ärzte mit Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Register und die Studien ZUMA-1 bis ZUMA-6
CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); RCR = Replication-Competent Retrovirus (replikations-kompetenter Retrovirus); TLS = Tumorlysesyndrom; GVHD = Graft-versus-host-disease		

Schlussfolgerung

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) und der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) kommen zu dem Schluss, dass der RMP Version 1.4 akzeptabel ist.

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Derzeit sind keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie den EU-Risk-Management-Plan von Axi-Cel benannten hinausgehen, bekannt [2; 1].

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Es wurden die Fach- und Gebrauchsinformation sowie der EPAR, inklusive der Annexe, herangezogen [2; 1].

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. 2018. Fachinformation YESCARTA®. Stand: August 2018.
2. European Medicines Agency (EMA) 2018. Yescarta®: EPAR - Public assessment report.
3. Kite Pharma & Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2018. Risk Minimisation Measure – Germany – Amended in light of PEI comments.