

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Signifikante Ergebnisse der Studie ZUMA-7	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	22

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CMR	Vollständiges metabolisches Ansprechen (Complete Metabolic Response)
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FDG PET/CT	¹⁸ F-Fluordesoxyglukose Positronenemissionstomografie+ Computertomografie
FL	Follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDT	Hochdosistherapie
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification)
ID	Identität
KI	Konfidenzintervall (auch: CI)
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
NE	Nicht abschätzbar (Not Estimable)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
Pola-BR	Polatuzumab vedotin+Bendamustin+Rituximab
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
r/r	Rezidiert/refraktär
R-CHOP	Rituximab+Cyclophosphamid+Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin)+Vincristin (Oncovin)+Predniso(lo)n
RR	Relatives Risiko
SCT	Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOCT	Standard of Care Therapy
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Axicabtagen-Ciloleucel
Handelsname:	Yescarta®
ATC-Code:	L01XL03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	38650
Pharmazentralnummer (PZN)	16230191
ICD-10-GM-Code	C83.3 (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)
Alpha-ID	I116057, I127463, I116058, I116316, I110900, I114432, I127694, I128864, I116059, I80458, I73247, I80457, I112100, I76218, I96255, I100574, I116060, I76274, I30525, I18437, I77137, I18438, I116061, I129052, I92930, I130112, I129310, I128895, I21941, I21942, I21943, I85044, I128865, I116062, I116063, I76224, I111582, I110567
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification); PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Yescarta [®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.	14. Oktober 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Yescarta® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.	23. August 2018
Yescarta® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.	21. Juni 2022
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); FL: Follikuläres Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine Hochdosistherapie (HDT) geeignet sind	Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe gefolgt von einer HDT mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) oder allogener Stammzelltransplantation (alloSCT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>*: Hinweis: Die im Schreiben vom 01. Juni 2023 kommunizierte Änderung der zVT wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)</p>		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 10. März 2023 statt (Vorgangsnummer 2022-B-340). Im Rahmen dieser Beratung wurde die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet vom G-BA wie folgt festgelegt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma, HGBL), die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinien-Therapie rezidivieren und für eine HDT in Frage kommen:

Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe gefolgt von einer HDT mit autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) oder allogener Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

- b) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinien-Therapie rezidivieren und für eine HDT nicht in Frage kommen:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Für die ebenfalls in den Leitlinien empfohlene CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) liegt aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet (Mai 2023) noch keine ausreichende Evidenz vor.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind und für eine Hochdosistherapie geeignet sind

Tabelle 1-7 zeigt die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Studie ZUMA-7.

Tabelle 1-7: Signifikante Ergebnisse der Studie ZUMA-7

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Mortalität					
OS	82/180 (46)	NR [28,6; NE]	95/179 (53)	31,1 [17,1; NE]	HR: 0,726 [0,540; 0,977] 0,0168
Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode	82/180 (46)	NR [28,6; NE]	91/179 (51)	15,5 [9,7; NE]	HR: 0,608 [0,449; 0,824] 0,0006
Morbidität					
EFS	109/180 (61)	10,8 [5,0; 25,5]	143/179 (80)	2,3 [1,7; 3,1]	HR: 0,422 [0,326; 0,545] <0,0001
PFS	101/180 (56)	14,7 [5,4; 43,5]	106/179 (59)	3,7 [2,9; 5,3]	HR: 0,506 [0,383; 0,669] <0,0001
ORR	149/180 (83)	-	80/179 (45)	-	RR: 1,85 [1,55; 2,21] <0,0001
CR	110/180 (61)	-	61/179 (34)	-	RR: 1,79 [1,42; 2,27] <0,0001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT
	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	n/N (%)	Median Monate [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – TUDI	33/165 (20)	NE [NE; NE]	10/131 (8)	NE [NE; NE]	HR: 2,59 [1,27; 5,29] 0,0060
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Keine statistisch signifikanten Unterschiede					
Sicherheit					
Gesamtrate UE Grade ≥ 3	155/170 (91)	-	140/168 (83)	-	RR: 1,09 [1,01; 1,19]; 0,0320
Behandlungs-assoziierte UE Grade ≥ 3	112/170 (66)	-	131/168 (78)	-	RR: 0,84 [0,74; 0,97]; 0,0142
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse					
Neurologische Ereignisse	103/170 (61)	-	33/168 (20)	-	RR: 3,08 [2,22; 4,29]; <0,0001
Davon behoben - Anzahl Patienten und mediane Dauer in Tagen (Q1; Q3)	97/103 (94)	Median (Tage) (Q1; Q3): 9,0 (4,0; 28,0)	32/33 (97)	Median (Tage) (Q1; Q3): 23,0 (4,5; 51,0)	
Neurologische Ereignisse Grad ≥ 3	36/170 (21)	-	1/168 (1)	-	RR: 35,58 [4,93; 256,52]; 0,0004
Schwerwiegende Neurologische Ereignisse	34/170 (20)	-	1/168 (1)	-	RR: 33,60 [4,65; 242,65]; 0,0005
Schwerwiegende Zytopenien	12/170 (7)	-	31/168 (18)	-	RR: 0,38 [0,20; 0,72]; 0,0029
Infektionen	76/170 (45)	-	53/168 (32)	-	RR: 1,42 [1,07; 1,87]; 0,0142
Datenschnitt: 25. Januar 2023 (Endpunkte OS, EFS, PFS, ORR, CR, UE)					
Datenschnitt: 18. März 2021 (Endpunkte zu Symptomatik sowie Gesundheitsbezogene Lebensqualität)					
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RR: Relatives Risiko; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind und für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind****Gesamtüberleben*

Das mediane OS wurde in der Studie ALYCANTE zum Datenschnitt am 19. Januar 2023 nicht erreicht. Zu diesem Zeitpunkt waren 19,4% der Patienten verstorben.

Ereignisfreies Überleben

Ein EFS-Ereignis erfuhren in der Studie ALYCANTE bis zum Datenschnitt 50,7% der Patienten. Im Median betrug das EFS 12,3 Monate.

Progressionsfreies Überleben

Bis zum Datenschnitt hatten 45,2% der Patienten eine Progression oder verstarben. Das mediane PFS betrug 11,8 Monate.

Objektives Ansprechen

Drei Monate nach einer Infusion mit Axi-Cel zeigten 90,3% (95%-KI [80,1; 96,4]) der Patienten ein ORR.

Vollständiges (metabolisches) Ansprechen

In der Studie ALYCANTE zeigten 79% (95%-KI [66,80; 88,30]) der Patienten, die Axi-Cel erhalten haben, ein CR. Neben dem CR wurde auch das CMR anhand FDG PET/CT analysiert. Dabei konnte bei 71% (95%-KI [58,05; 81,80]; gemäß Prüfarzt) bzw. 66,1% (95%-KI [52,99; 77,67]; gemäß Zentralbeurteilung) der Patienten ein CMR festgestellt werden.

Sicherheit

Die Ergebnisse aus der Studie ALYCANTE zu Gesamtraten UE sowie UE der Grade ≥ 3 sind konsistent zu denen aus der Studie ZUMA-7. Bei 100% bzw. 95,2% der Patienten, welche in der Studie ALYCANTE Axi-Cel erhielten, traten UE jeglichen Grades bzw. UE der Grade ≥ 3 auf.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Hinweis: Die Zielpopulation von Axi-Cel umfasst ausschließlich Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)		

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

Für Patienten mit diffus großzelligem DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind, sind die kurativen Therapieoptionen bislang begrenzt. In den letzten fast 30 Jahren bestand die Standardtherapie für die Patienten aus einer Induktionstherapie gefolgt von einer HDT mit anschließender ASCT. Diese Therapie kann jedoch nur Patienten angeboten werden, die für eine HDT geeignet sind, was laut allgemeinen Schätzungen nur auf 50% der Patienten zutrifft. Mit Axi-Cel steht nun eine potenziell kurative Therapie zur Verfügung, die für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem (r/r) DLBCL, die für eine HDT mit folgender Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation, SCT) geeignet sind, erstmals im Vergleich zu der bisherigen Standardtherapie zu einem verlängerten OS, EFS und PFS und hohen Ansprechraten führt, ohne dass die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt wird. Die Auswertungen der Studie ZUMA-7 zeigen klinisch relevante Vorteile von Axi-Cel bezüglich der Ansprechraten, des EFS und PFS, deren Ausmaß als erheblich eingestuft werden kann. Für Symptomatik und OS zeigt sich ein Anhaltspunkt bzw. Hinweis auf einen geringen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie. Erste Ergebnisse der Studie ALYCANTE zeigen unterstützend zu den Daten der Studie ZUMA-7 ebenfalls ein gutes Ansprechen der Patienten mit r/r DLBCL, die nicht für eine HDT geeignet sind, aber aufgrund ihres Alters und milder Komorbiditäten durchaus für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen. Obwohl weitere Analysen zum OS, EFS und PFS aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums noch ausstehen, kann durch die Hinzunahme von Axi-Cel als Therapieoption in der Zweitlinie von einer deutlichen Verbesserung der Versorgungsrealität auch für diese Patienten ausgegangen werden. Daher ergibt sich für Axi-Cel auf Grundlage der vorläufigen Daten zur Ansprechrate der Studie ALYCANTE ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und nicht für eine HDT geeignet sind.

Den klaren Vorteilen einer Therapie mit Axi-Cel für Patienten mit r/r DLBCL hinsichtlich Mortalität und Morbidität stehen negative Effekte bezüglich der Verträglichkeit gegenüber. In der Studie ZUMA-7 sowie in der Studie ALYCANTE zeigten sich bereits bekannte und für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristische, früh auftretende und in der Regel reversible Nebenwirkungen. In anderen Anwendungsgebieten, in denen CAR-T-Zelltherapien bereits seit mehreren Jahren zugelassen sind, konnte bereits umfangreiche Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen gesammelt werden und die Behandlung mit CAR-T-Zellen stellt mittlerweile eine gut etablierte Therapieoption, beispielsweise für Patienten mit DLBCL ab dem zweiten Rezidiv, dar.

Zudem zeigte sich im Studienverlauf der ZUMA-7 anhand der erhobenen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten deutlich, dass die Belastung durch die Behandlung mit Axi-Cel zwar zu Beginn sehr hoch ist, sich die Patienten aber im Vergleich zur SOCT schneller erholen und rasch sogar eine stärkere Verbesserung verzeichnen als die Patienten im Vergleichsarm.

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zelltherapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Axi-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht in Frage. Somit kann für Axi-Cel für Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind, für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind, für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine nicht HDT geeignet sind, ist der potenzielle Nutzen einer Axi-Cel-Behandlung in der Zweitlinie sogar noch größer. Sie besitzen eine besonders schlechte Prognose, weil ihnen der Zugang zur bisher einzigen kurativen Therapieoption in der Zweitlinie verwehrt bleibt. Für diese Patientengruppe liegen Ergebnisse der einarmigen Studie ALYCANTE vor, auf deren Basis ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet wird.

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

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

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

Das DLBCL ist eine sehr heterogene, neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems, die mit einem Anteil von 30-40% zu den häufigsten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) bei Erwachsenen zählt. Es tritt überwiegend bei älteren Patienten im siebten Lebensjahrzehnt auf, kann jedoch auch junge Patienten und selten Kinder betreffen. Erste Anzeichen eines DLBCL können Schwellungen im Nacken, in der Achselhöhle oder in der Leistengegend sein. Prinzipiell sind der Befall jeder Lymphknotenregion und ein Befall aller extranodalen Strukturen des menschlichen Körpers möglich. Dementsprechend kann die klinische (Erst-) Symptomatik sehr unterschiedlich sein. Systemische Symptome sind beispielsweise Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber, die unter der Bezeichnung B-Symptome zusammengefasst werden.

Zielpopulation von Axi-Cel

Axi-Cel wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

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

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems, die unbehandelt tödlich verläuft. 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®]+ Predniso[lo]n) 60-70%. Für Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung sind die Behandlungsergebnisse deutlich schlechter. Entsprechend sind diese Patienten physisch und psychisch extrem belastet: Sie werden in sehr kurzer Zeit stark eingreifenden und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nebenwirkungsreichen Therapien unterzogen und sehen sich darüber hinaus mit einer schlechten Aussicht auf einen Therapieerfolg konfrontiert. Es besteht demnach ein hoher Bedarf an wirksamen und kurativen Therapieoptionen für Patienten mit r/r DLBCL.

Mit Axi-Cel steht seit 2018 eine potenziell kurative CAR-T-Immuntherapie zur Verfügung, die bereits erfolgreich zur Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL in der Drittlinie angewendet wird. Als genmodifizierte zelluläre Behandlung haben die CAR-T-Zellen Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden.

Durch das Vorziehen der CAR-T-Therapie in die Zweitlinie ergeben sich für die Patienten mit r/r DLBCL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind, viele Vorteile. Denn etwa die Hälfte aller r/r DLBCL Patienten kommt für eine ASCT und somit für die bisher einzige kurative Therapiemöglichkeit in der Zweitlinie nicht in Frage. Auch etwa die Hälfte aller als SCT-geeignet eingestuften r/r DLBCL Patienten, erhalten letztlich keine ASCT, da sie ungenügend auf die Induktions-Chemotherapie ansprechen oder es andere Gründe gibt, die gegen eine ASCT sprechen. Diese Patienten profitieren durch die frühe Behandlung mit Axi-Cel, da ihnen die Belastung durch unnötige Chemotherapien erspart werden kann und sie schneller Zugang zu einer wirkungsvollen Therapie erhalten. Die Verkürzung der Therapiedauer reduziert insgesamt das Risiko der Patienten für eine klinische Verschlechterung. Ein weiterer Vorteil der Behandlung mit Axi-Cel besteht darin, dass es einmalig infundiert wird, während die Gabe von Chemotherapeutika mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden ist. Daraus ergibt sich eine insgesamt größere Gesamtbelastung durch die Behandlung selbst, weil viele Chemotherapeutika eine hohe Toxizität aufweisen. Auch die Axi-Cel-Behandlung kann mit einer nicht unerheblichen Belastung der Patienten verbunden sein. Diese ist aber vergleichsweise von kurzer Dauer und kann durch die engmaschige Betreuung der Patienten in spezialisierten Zentren gut kontrolliert werden.

Durch die hohe Wirksamkeit und die sehr gute Ansprechrate ist Axi-Cel in der Lage, die aktuelle Therapielandschaft für Patienten mit DLBCL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren, zu revolutionieren. Für einen Paradigmenwechsel im Umgang mit r/r DLBCL spricht dabei neben einer deutlich verbesserten Prognose auch der Umstand, dass die Wirksamkeit der CAR-T-Zellen nicht vom molekularen Profil des Tumors abhängig zu sein scheint und so auch Patienten mit aggressiven Tumoren profitieren können, die auf konventionelle Therapien deutlich schlechter ansprechen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen	376-763
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind	269-545
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	108-218
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Beträchtlicher Zusatznutzen	269-545
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	108-218
<p>Hinweis: Die Zielpopulation von Axi-Cel umfasst ausschließlich Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	<u>Arzneimittelkosten</u> 282.000,00 € <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 700,64 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 600,00 € <u>Gesamtkosten</u> 283.300,64 €
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	<u>Arzneimittelkosten</u> 282.000,00 € <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 700,64 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 600,00 € <u>Gesamtkosten</u> 283.300,64 €
Stand Lauer-Taxe: 01. März 2023 a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	ASCT	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	32.170,84 € - 61.082,93 €
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Liso-Cel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	346.300,06 €
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Pola-BR	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	92.826,29 € - 92.827,23 €
	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Tafasitamab + Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	101.701,07 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

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

Prämedikation

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

*Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Überwachung*

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

Verabreichung

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

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.