

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf:  
(diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres  
mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom))

Vom 3. November 2022

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	15
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>17</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) Axicabtagen-Ciloleucel ist der 15. Mai 2022. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 12. Mai 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-19) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf

die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht abgestellt.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) gemäß Fachinformation**

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.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. November 2022):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

#### a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Mit Beschluss des G-BA vom 2. Mai 2019 wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) bei Erwachsenen mit DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien festgestellt. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde bis zum 15. Mai 2022 befristet mit der Auflage, dass der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des 60-Monats-Datenschnittes der einarmigen pivotalen Phase I/II-Studie KTE-C19-101 (ZUMA-1) zu allen patientenrelevanten Endpunkten vollständig einreicht. Weiterhin sollte die Möglichkeit eines indirekten Vergleiches gegenüber den 60-Monates-Daten der Studie ZUMA-

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

1 sowie die Möglichkeit der Nutzung weiterer Evidenz, zum Beispiel aus Beobachtungsstudien, geprüft werden.

Für die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Axi-Cel wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse des 60-Monats-Datenschnittes der Studie ZUMA-1 vom 11. August 2021, der retrospektiven Studie SCHOLAR-1, der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)-Registerstudie KT-EU-471-0117 sowie ein systematischer Literaturreview vorgelegt. Basierend auf den Ergebnissen der Studie ZUMA-1 und der Studie SCHOLAR-1 wurde ein indirekter Vergleich ohne Brückenkompator durchgeführt.

### **Studie ZUMA-1**

Bei der Studie ZUMA-1 handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase I/II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Personen mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) DLBCL (inklusive des Subtyps transformiertes folliculäres Lymphom (TFL)) und primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL).

Die Studie ZUMA-1 wird seit April 2015 an insgesamt 24 Studienzentren in Nordamerika (23) und Israel (1) durchgeführt und ist derzeit noch laufend.

Die Studienteilnehmenden mussten eine chemorefraktäre Erkrankung entsprechend den in der Studie definierten Kriterien aufweisen. Zudem mussten sie eine Vortherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper sowie einer Anthrazyklin-basierten Chemotherapie erhalten haben.

Die Studie enthält sechs Kohorten. In Kohorte 1 wurden Personen mit DLBCL und in Kohorte 2 Personen mit TFL und PMBCL eingeschlossen. Die Kohorten 3 bis 6 werden aufgrund der nicht zulassungskonformen Behandlung für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In Phase I wurden insgesamt 8 Personen mit r/r DLBCL zur Untersuchung von unerwünschten Ereignissen (UEs) bzw. der dosislimitierenden Toxizität sowohl für die Lymphodepletion als auch für Axi-Cel eingeschlossen. Im Unterschied zum ersten Nutzenbewertungsverfahren stellt der pharmazeutische Unternehmer die Daten der Phase I nicht im Dossier dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde daher bezüglich der Phase I auf die Daten aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zurückgegriffen.

In Phase II wurden insgesamt 111 Personen eingeschlossen, davon 81 Personen mit DLBCL, 21 Personen mit TFL und 9 Personen mit PMBCL. Diese Patientenpopulation wird in der ZUMA-1 Studie als FAS-Population bezeichnet und entspricht dem ITT-Prinzip.

Die Zeit von Studieneinschluss, welche dem Zeitpunkt der Leukapherese entspricht, bis zur Infusion von Axi-Cel lag im Median bei 23 Tagen.

Axi-Cel wurde im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Als Begleitmedikationen waren bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) oder neurologischer Ereignisse

die Gabe von Tocilizumab, Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva (nur bei CRS) erlaubt. Die Post-Treatment Nachbeobachtung war zwischen Studienwoche 2 und Studienmonat 3 vorgesehen, wonach die Langzeitnachbeobachtung bis Monat 24 und im Anschluss die Überlebensnachbeobachtung bis zum Studienende geplant ist (maximal 15 Jahre).

Bezogen auf die FAS-Population waren die Patientinnen und Patienten im Median 58 Jahre (DLBCL) bzw. 63 Jahre (TFL) bzw. 32 Jahre (PMBCL) alt. Alle Personen hatten einen ECOG Performance Status von 0-1. Die meisten Personen befanden sich im Krankheitsstadium III oder IV und zeigten keine B-Symptomatik zu Studieneinschluss. > 70 % der Personen mit TFL, > 80 % der Personen mit DLBCL und > 50 % der Personen mit PMBCL wiesen anhand des Internationalen Prognostischen Indexes (IPI)  $\geq 2$  Risikofaktoren auf. Es liegen keine Daten zur Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Aktivität der Patientinnen und Patienten vor.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden seitens der europäischen Zulassungsbehörde zusätzlich zu den Einzelergebnissen der Kohorte 1 und 2 die Ergebnisse der ZUMA-1 Studie für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Axi-Cel sowohl für Personen mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL herangezogen<sup>2</sup>. Unter Berücksichtigung der Seltenheit der Lymphomentität PMBCL werden daher in der vorliegenden Bewertung ebenfalls die Ergebnisse der ZUMA-1 Studie, welche alle drei Lymphomentitäten miteinschließen, für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL berücksichtigt.

## **Studie SCHOLAR-1**

Die Studie SCHOLAR-1 ist eine internationale, retrospektive Studie, die Patientendaten aus insgesamt vier Studien umfasst.

Bei den Daten der „MD Anderson Cancer Center (MDACC)“-Studie und der Studie des „Specialized Program of Research Excellence (SPORE)“ der „Mayo Clinic and University of Iowa“ (MC/IA) handelt es sich um Beobachtungsstudien. In die MDACC-Studie wurden Personen mit r/r DLBCL und TFL nach zwei vorangegangenen Therapielinien eingeschlossen. Die vorangegangenen Therapielinien mussten eine Rituximab-haltige Chemotherapie und eine Platin-haltige Salvage-Chemotherapie umfassen. In die MC/IA-Studie wurden Personen mit neu diagnostiziertem Lymphom eingeschlossen und deren Behandlung bzw. Krankheitsstatus prospektiv dokumentiert.

Zudem enthält die SCHOLAR-1-Studie Daten aus der Follow-Up Phase von zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien. In die Studie LY.12 der „National Cancer Institute of Canada (NCIC) Cancer Trials Group (CTG)“ wurden Personen mit einem Rezidiv nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen. Die Phase III-Studie CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) der „French Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC)“ beinhaltet Personen mit einem nach einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie primär rezidivierten DLBCL. Die Studienmedikation bestand auch in dieser Studie aus zwei verschiedenen Salvage-Chemotherapie-Regimen mit dem Ziel im Anschluss eine konsolidierende autologe Stammzelltransplantation (SZT) durchzuführen. Nach der SZT erfolgte eine weitere Randomisierung auf beobachtendes Abwarten oder eine Erhaltungstherapie mit Rituximab.

## **Indirekter Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1**

Für die Ableitung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen den Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 vor. Dem pharmazeutischen Unternehmer lagen patientenindividuelle Daten der SCHOLAR-1-Studie vor.

Die Einschlusskriterien für den historischen Vergleich waren die Bestimmung eines refraktären Krankheitsstatus und der Erhalt einer Folgetherapie zur Behandlung der refraktären Erkrankung. Es wurden zwei Analysepopulationen in Abhängigkeit des Refraktäritätsstatus definiert: „first refractory“ und „last refractory“. Die „first refractory“-Population basiert auf dem ersten Zeitpunkt im Verlauf der Behandlung zu dem die Patientin oder der Patient als refraktär eingestuft wurde. Dagegen beruht die „last refractory“-Population auf dem letzten Zeitpunkt im Verlauf der Behandlung, zu dem eine Refraktärität der Person festgestellt wurde. Da zu diesem späteren Zeitpunkt weniger Personen eine Folgetherapie für die Behandlung der

zuletzt festgestellten refraktären Erkrankung erhalten haben, ist die Analysepopulation im „last refractory“-Set kleiner als im „first refractory“-Set.

Im Gegensatz zum ersten Nutzenbewertungsverfahren bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf die „last refractory“-Analysepopulation der SCHOLAR-1 Studie (n = 861) und schließt für den indirekten Vergleich Personen mit unbekanntem ECOG-PS in der Analyse aus (Survival-FAS: N=390). Analog zur vorherigen Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer die Patientencharakteristika sowie das Gesamtüberleben für die Analysepopulation mit Ausschluss der primär refraktären Personen, welche von dem Anwendungsgebiet von Axi-Cel nicht umfasst sind, sowie unter Ausschluss von Personen mit einem ECOG-PS >1 (n= 162) im Dossier dar. Es ergeben sich Unsicherheiten aufgrund eines möglichen Selektionseffektes durch die Auswahl der auswertbaren Population der SCHOLAR-1-Studie.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ergeben sich im Vergleich zur Erstbewertung weitere Unsicherheiten aufgrund des zwischenzeitlich veränderten Versorgungskontextes im Vergleich zur Studie SCHOLAR-1. Insbesondere die neueren Therapieoptionen Tafasitamab, Polatuzumab Vedotin und Tisagenlecleucel werden von den medizinischen Fachgesellschaften im aktuellen Versorgungskontext als relevant eingeschätzt, waren jedoch nicht Gegenstand der Studie SCHOLAR-1.

Insgesamt zeigt sich bei Betrachtung der Patientencharakteristika, dass ein größerer prozentualer Anteil der Personen in der ZUMA-1-Studie gemäß IPI  $\geq 3$  Risikofaktoren, ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie eine größere Anzahl an vorangehenden Therapielinien aufweist. Eine systematische Erfassung potentieller Confounder und Effektmodifikatoren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht vorgelegt.

Der vorgelegte indirekte Vergleich bezieht sich ausschließlich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Aktuelle Daten zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit liegen nicht vor. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben legt der pharmazeutische Unternehmer unterschiedliche Auswertungen vor: eine auf den 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 basierende Analyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell im Dossier sowie Propensity-Score-Matching (PSM)-basierte Analysen im technischen Bericht vom 9. Februar 2018.

Die PSM-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen ausschließlich für den Datenschnitt der Studie ZUMA-1 vom 11. August 2017 (12-Monatsdaten) vor. Es ist unklar, warum keine Auswertungen zu späteren Zeitpunkten vorliegen. Daher werden die PSM-Analysen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass Informationen hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von Confoundern und Effektmodifikatoren fehlen. Es wurden in den PSM-Analysen 8 bzw. 10



potentielle Confounder bzw. Effektmodifikatoren berücksichtigt. Unklar ist jedoch, wie diese identifiziert worden sind.

In den mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell durchgeführten Analysen wurden mit dem Typ der Refraktärität basierend auf der „last refractory“-Analysepopulation sowie „jegliche SZT zu jeglichem Zeitpunkt nach Feststellung einer refraktären Erkrankung“ lediglich zwei Covariaten berücksichtigt.

Insgesamt ist somit für beide Methoden auszugehen, dass keine systematische Identifizierung und Selektion von Confoundern und Effektmodifikatoren vorgenommen wurde. Es kann somit nicht von einer ausreichenden Adjustierung der Studienpopulationen ausgegangen werden.

Die im Dossier dargestellten Effektschätzer zum Gesamtüberleben für den indirekten Vergleich zwischen den Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 basierend auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell liegen bei einem Hazard Ratio von 0,33 (24-Monatsdaten) bzw. 0,37 (60-Monatsdaten).

#### **EBMT-Registerstudie (KT-EU-471- 0117)**

Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer einen Statusreport (Datenschnitt vom 7. Dezember 2021) der im Rahmen der Zulassung beauftragten EBMT-Registerstudie KT-EU-471-0117 vor. Dabei handelt es sich um eine einarmige multizentrische Beobachtungsstudie zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Axi-Cel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 391 Personen in die Studie eingeschlossen, wobei von 341 Personen Daten für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse nach 100 Tagen vorlagen. Insgesamt wurden 1.173 Personen auf einen Einschluss in die Registerstudie hin überprüft. Von diesen wurden 782 Personen aufgrund fehlender Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Die Hintergründe für diese große Anzahl ausgeschlossener Patientinnen und Patienten sowie die konkreten Ausschlussgründe sind unklar. Eine Verzerrung aufgrund eines Selektionseffektes kann daher nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung räumten medizinische Sachverständige methodische Probleme bei der Datenerfassung im EBMT-Register ein.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen der EBMT-Registerstudie wird diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### **Zum systematischen Literaturreview**

Der pharmazeutische Unternehmer legt des Weiteren Beobachtungsdaten aus der Versorgungspraxis in Form eines systematischen Literaturreviews vor. Ziel des systematischen Literaturreviews war die Identifizierung von Studien aus der Versorgungsrealität, die Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit von CAR-T-Zelltherapien bei r/r DLBCL ermöglichen,

sowie die Durchführung einer Meta-Analyse zur Quantifizierung der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien.

Es wurden ausschließlich Personen berücksichtigt, die mit Axi-Cel infundiert wurden. Nicht berücksichtigt wurden nicht-behandelte Personen, z. B. aufgrund von Todesfällen zwischen Leukapherese und Behandlung, womit das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde. Weiterhin wurden die Kriterien zur Erfassung des Ansprechens sowie Erhebungsstandards zur Erfassung und Bewertung der Sicherheit und UE in vielen der eingeschlossenen Studien nicht definiert bzw. dokumentiert.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen werden die Ergebnisse des systematischen Literaturreviews für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axi-Cel wie folgt bewertet:

#### **Mortalität**

##### *Gesamtüberleben*

Bezogen auf die FAS-Population zeigt sich für die Gesamtpopulation (Personen mit DLBCL, TFL und PMBCL) ein medianes Gesamtüberleben von 17,4 Monaten. Das bereits zum 24-Monats-Datenschnitt beobachtete Plateau der Kaplan-Meier-Kurven wird durch die Update-Analyse nach 60 Monaten bestätigt. Der Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) ändert sich zwischen Monat 24 (47,7 %) und Monat 60 (40,5 %) nur geringfügig. Nach 60 Monaten waren 60 % der Patientinnen und Patienten verstorben.

Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,37 [0,26; 0,52],  $p < 0,0001$ ). Die 60-Monats-Überlebensrate für Patientinnen und Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 41 % im Vergleich zu 11 % bei Patientinnen und Patienten der SCHOLAR-1 Studie.

Jedoch ist dabei zu beachten, dass sich aus den Daten zu Monat 60 der Studie ZUMA-1 unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL ergeben. Das mediane Gesamtüberleben ist bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL (15,7 Monate) kürzer als das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit TFL (64,1 Monate) und PMBCL (nicht abschätzbar). Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben fiel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Vergleich zu Monat 24 stärker ab als bei Patientinnen und Patienten mit TFL, bei Patientinnen und Patienten mit PMBCL blieb er konstant.

In der Studie ZUMA-1 ist im Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit PMBCL und TFL eingeschlossen (8 % vs. 1 % bzw. 21 % vs. 1 %). Für Patientinnen und Patienten mit PMBCL lassen sich aufgrund der geringen Patientenzahlen

keine Aussagen basierend auf dem indirekten Vergleich und den vorherigen Erläuterungen treffen.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil des Effektes im indirekten Vergleich durch unterschiedliche Effekte gegenüber DLBCL, TFL und PMBCL beeinflusst sein kann und eine Verzerrung zugunsten von Axi-Cel verursacht. Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu den Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass der Effekt nicht in einer Größenordnung liegt, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Die Beurteilung der Progression wurde anhand der IWG-Kriterien entsprechend Cheson et al. von 2007<sup>2</sup> durchgeführt. Die Bewertung erfolgte sowohl durch ärztliches Prüfpersonal als auch durch zentrale Begutachtung.

Für die vorliegende Bewertung werden unter Berücksichtigung des niedrigeren Verzerrungspotentials die Ergebnisse der zentralen Begutachtung verwendet. Dies schließt in anderen Fällen das Heranziehen der Bewertungen durch das ärztliche Prüfpersonal nicht aus.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse für den Endpunkt PFS in Bezug auf die FAS-Population und basierend auf dem Datenschnitt vom 11. August 2018 dargestellt. Eine aktualisierte Auswertung basierend auf dem 60-Monats-Datenschnitt liegt nicht vor. Das mediane PFS wurde vom pharmazeutischen Unternehmer zusammenfassend für Personen mit DLBCL und TFL vorgelegt und betrug für diese Subentitäten 9,0 Monate. Für Personen mit PMBCL war das mediane PFS zum 11. August 2018 nicht erreicht.

Bezogen auf die Gesamtpopulation der ZUMA-1-Studie lag das mediane PFS bei 9,5 Monaten. Die KM-Schätzer fielen bis Monat 18 auf etwa 37 % ab. Zu Monat 24 zeigt sich keine Veränderung des KM-Schätzers, wobei die Wahrscheinlichkeit für die Progressionsfreiheit der Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt weiterhin bei 37 % liegt.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) entsprechend der IWG-Kriterien<sup>2</sup> von 2007 werden ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums berücksichtigt. Die von Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet. Unter Berücksichtigung der

---

<sup>2</sup> Cheson et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25(5): 579-586.

oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Studienergebnisse zum PFS nicht möglich.

### *Objektive Ansprechrate (ORR)*

Die objektive Ansprechrate (ORR) besteht aus den Komponenten komplette und partielle Remission (CR und PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis der IWG-Kriterien<sup>2</sup> von 2007. Das Erreichen einer CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die verwendeten IWG-Kriterien<sup>2</sup> berücksichtigen fast ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. – wachstums.

Die ORR bewertet durch das ärztliche Prüfpersonal war der primäre Endpunkt der Studie ZUMA-1. Die Ergebnisse für den Endpunkt ORR werden im vorliegenden Dossier in Bezug auf die FAS-Population und basierend auf dem Datenschnitt vom 11. August 2018 dargestellt. Eine aktualisierte Auswertung basierend auf dem 60-Monats-Datenschnitt liegt nicht vor.

Die Ansprechrate für Personen mit DLBCL liegt bei 79 %, für Personen mit TFL bei 76 % und für Personen mit PMBCL bei 67 %. Für die Gesamtpopulation liegt das Ansprechen bei 77 %, wobei 55 % der Patientinnen und Patienten eine komplette Remission erzielen.

Zusätzlich wurde die ORR auch durch zentrale Begutachtung bewertet. Hierbei liegt das Ansprechen für Personen mit DLBCL und TFL jeweils bei 67 % und für Personen mit PMBCL bei 78 %. Für die Gesamtpopulation lag das Ansprechen bei 68 %, wobei 50 % der Patientinnen und Patienten eine komplette Remission erzielten.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen für beide Patientengruppen nicht möglich.

### Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurden in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

### Nebenwirkungen

Die Phase I der ZUMA-1 Studie umfasste die Erhebung der Sicherheitsdaten inklusive der Dosis-limitierenden Toxizität, die von einem internen Begutachtungs-Team geprüft wurde. Auf Basis dieser Daten wurden durch das Begutachtungs-Team Empfehlungen für das weitere Vorgehen in der ZUMA-1 Studie gemacht.

In Phase II der ZUMA-1 Studie erfolgte bis zu Studienmonat 3 nach Infusion von Axi-Cel eine vollumfassende Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE). Für den Zeitraum ab Studienmonat 3 bis Studienmonat 24 nach Infusion von Axi-Cel wurden nur noch gezielte UE erfasst (neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten).

Die Ergebnisse zu UE beziehen sich auf die Sicherheitspopulation, die alle Personen umfasst, die eine konditionierende Chemotherapie und jegliche Dosis von Axi-Cel erhalten haben und basieren auf dem Datenschnitt vom 11. August 2018. Es erfolgte keine systematische Erfassung von UE nach Monat 24.

Eine Steigerung der UE (Gesamt) ist ab dem Zeitpunkt der lymphozytendepletierenden Chemotherapie ersichtlich. Nach Infusion von Axi-Cel hatten alle Patientinnen und Patienten mindestens ein UE. Insbesondere die Rate an schweren UE mit CTCAE-Grad 3-4 und schwerwiegenden UE stieg nach der Infusion von Axi-Cel auf > 90 % bzw. > 40 % stark an.

Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit Inzidenz  $\geq 5\%$  und > 1 Ereignis waren am häufigsten in dem SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vorhanden. Als schwerwiegendes UE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  und > 1 Ereignis zeigte sich insbesondere das PT Enzephalopathie. Bezogen auf UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz  $\geq 5\%$  und > 1 Ereignis zeigten sich für einen CTCAE-Grad  $\geq 3$  insbesondere neurologische Ereignisse und verschiedene Zytopenien. Ein CRS mit Schweregrad  $\geq 3$  gemäß dem CRS Grading Scale nach Lee et al. zeigte sich bei > 10 % der Personen mit DLBCL.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen für beide Patientengruppen nicht möglich.

### Gesamtbewertung / Fazit

#### a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 sowie ein indirekter historischer Vergleich mit der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt.

Zu dem indirekten Vergleich basierend auf PSM-Analysen wurden keine aktuellen Daten vorgelegt. Daher werden diese Auswertungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. In den Analysen mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell liegen ebenso wie in

den PSM-Analysen Unsicherheiten hinsichtlich der Identifizierung von Effektmodifikatoren und Confoundern vor und somit einer hinreichenden Adjustierung.

Bezüglich der einarmigen Studiendaten konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens das bereits zum 24-Monats-Datenschnitt beobachtete Plateau der Kaplan-Meier-Kurven durch die Update-Analyse der ZUMA-1-Studie nach 60 Monaten bestätigt werden. Nach 60 Monaten waren 40,5 % der Patientinnen und Patienten noch am Leben. In den 60-Monatsdaten zeigen sich Unterschiede in Bezug auf Patientinnen und Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL. Es zeigt sich ein längeres medianes Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit TFL und PMBCL. Unter Berücksichtigung dessen, dass in der Studie ZUMA-1 ein höherer Anteil an Patientinnen und Patienten mit TFL und PMBCL eingeschlossen ist als in der Studie SCHOLAR-1 kann eine Verzerrung zugunsten von ZUMA-1 nicht ausgeschlossen werden. Der Effekt liegt nicht in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass die Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung liegen die Daten der pivotalen einarmigen Studie ZUMA-1 sowie ein indirekter historischer Vergleich ohne Brückenkomparator mit der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 zum Gesamtüberleben vor.

Ein adäquater Vergleich basierend auf den einarmigen Daten ist nicht möglich. Ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator ist mit deutlichen Unsicherheiten behaftet.

Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

#### b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) für die Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 sowie ein indirekter historischer Vergleich mit der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt.

Zu dem indirekten Vergleich basierend auf PSM-Analysen wurden keine aktuellen Daten vorgelegt. Daher werden diese Auswertungen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. In den Analysen mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell liegen ebenso wie in den PSM-Analysen Unsicherheiten hinsichtlich der Identifizierung von Effektmodifikatoren und Confoundern vor und somit einer hinreichenden Adjustierung.

Bezüglich der einarmigen Studiendaten konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens das bereits zum 24-Monats-Datenschnitt beobachtete Plateau der Kaplan-Meier-Kurven durch die Update-Analyse der ZUMA-1-Studie nach 60 Monaten bestätigt werden. Nach 60 Monaten waren 40,5 % der Patientinnen und Patienten noch am Leben. In den 60-Monatsdaten zeigen sich Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL. Es lassen sich für Patientinnen und Patienten mit PMBCL aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Aussagen basierend auf dem indirekten Vergleich treffen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

In der Gesamtschau wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung liegen die Daten der pivotalen einarmigen Studie ZUMA-1 vor. Ein adäquater Vergleich basierend auf den einarmigen Daten ist nicht möglich. Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 2. Mai 2019.

Axi-Cel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „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.“ In dem zu betrachteten Anwendungsgebiet wurden daher zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 sowie weiterer Studien zu Axi-Cel und historischer Kontrollen vor. Zudem werden die Ergebnisse zur Mortalität aus dem indirekten historischen Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 herangezogen.

Bezüglich der einarmigen Studiendaten konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens das bereits zum 24-Monats-Datenschnitt beobachtete Plateau der Kaplan-Meier-Kurven durch die Update-Analyse der ZUMA-1-Studie nach 60 Monaten bestätigt werden. Es zeigt sich unter TFL und PMBCL eine längere mediane Überlebenszeit als beim DLBCL.

Unter Berücksichtigung des höheren Patientenanteils mit TFL und PMBCL in der Studie ZUMA-1 im Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 und Unsicherheiten in der Adjustierung liegt der Effekt des indirekten Vergleichs nicht in einer Größenordnung, bei der davon ausgegangen werden kann, dass die Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Der pharmazeutische Unternehmer legt Daten der einarmigen Phase I/II-Studie ZUMA-1 sowie weiterer Studien zu Axi-Cel und historischer Kontrollen vor.

Bezüglich der einarmigen Studiendaten konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens das bereits zum 24-Monats-Datenschnitt beobachtete Plateau der Kaplan-Meier-Kurven durch die Update-Analyse der ZUMA-1-Studie nach 60 Monaten bestätigt werden. Es zeigen sich Unterschiede in den Daten im Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL.

Unter Berücksichtigung der geringen Patientenzahl kann der indirekte historische Vergleich gegenüber der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 nicht für die Patientinnen und Patienten mit PMBCL herangezogen werden.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der ZUMA-1 Studie ist für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich. Die Lebensqualität wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.



In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

### **a) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Patientenzahlen aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien vom 17. September 2020 zugrunde gelegt.

Begründung:

Die Berechnung der im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen ist weitgehend nachvollziehbar und plausibel, insgesamt jedoch aufgrund des mehrschrittigen Schätzverfahrens mit unklarer Datenlage und möglicherweise gegenläufigen Effekten mit Unsicherheiten behaftet.

Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Beschluss zur Tisagenlecleucel vom 17. September 2020 dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

### **b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien**

Seitens des pharmazeutischen Unternehmers wird im Dossier keine separate Berechnung der Patientenzahlen für Personen mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien durchgeführt.

Die folgende Berechnung erfolgt analog Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel im Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien vom 2. Mai 2019. Diese Berechnung basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten und vom IQWiG in der damaligen Dossierbewertung beurteilten Rechenschritten und ist aufgrund einer unklaren Datenlage zu den angenommenen Anteilswerten bezüglich der konventionell behandelten Personen sowie der Personen mit Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Unsicherheiten behaftet. Zudem werden keine Personen mit Rezidiv oder Refraktärität nach der dritten oder späteren Therapielinie berücksichtigt.

Da für deutsche Personen keine konkreten Inzidenzraten für das PMBCL vorliegen, wird basierend auf der Publikation von Liu et al. von 2016<sup>3</sup> für das PMBCL eine Inzidenz von 0,042 pro 100.000 Einwohner in den USA angenommen und auf deutsche Patientinnen und Patienten übertragen. Dies ergibt bezogen auf die für den 30. Juni 2022 geschätzten Anzahl von 84,1 Mio<sup>4</sup> in Deutschland lebenden Personen 35 PMBCL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2022.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte 2. Rechenschritt, bei dem die Zielpopulation auf konventionell behandelte Personen mit PMBCL eingeschränkt wird, wurde nicht angewendet. Zum einen ist der Fachinformation zu Yescarta keine Einschränkung auf Personen mit konventionellen Vortherapien zu entnehmen und zum anderen kommen Personen, die vorher im Rahmen klinischer Studien behandelt wurden, auch nach der Studienteilnahme noch für eine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel in der GKV in Betracht. Über folgende Rechenschritte wird die Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt (siehe Dossierbewertung des IQWiG G-18-19)<sup>5</sup>:

1. Im Review von Li et al. ist angegeben, dass etwa 60 % bis 70 % der PMBCL-Patientinnen und -Patienten durch die Erstlinientherapie geheilt werden. Daher wird angenommen, dass bei 40 % bis 30 % der Personen die Erstlinientherapie versagt. Dieser angenommene Anteilswert ist mit Unsicherheiten behaftet, da keine Sterbefälle berücksichtigt werden und sich die verwendete Quelle nur auf Patientinnen und Patienten mit DLBCL bezieht, die eine Erstlinienbehandlung mit R-CHOP erhalten haben. Aus diesem Rechenschritt ergibt sich eine Spanne von 11 - 14 PMBCL-Fällen mit Versagen der Erstlinientherapie.
2. Es wird ein Anteilswert von 64 % für das Versagen der Zweitlinientherapie angenommen. Zudem wird eine Unsicherheitsspanne von  $\pm 10$  angewendet. Dies ergibt 6 – 10 PMBCL-Fälle mit Versagen der Zweitlinientherapie.
3. Ein Anteil von 88,1 % der deutschen Bevölkerung ist GKV-versichert. Daraus resultieren 5 – 9 Personen in der Zielpopulation.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta

---

<sup>3</sup> Liu et al. Racial patterns of patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(27): e4054.

<sup>4</sup><https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584> [Zugriff am 7. Oktober 2022].

<sup>5</sup> IQWiG-Berichte- Nr. 716. Axicabtagen-Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) - G18-19, Version 1.0, 29.01.2019.

(Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2022):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf)

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patientinnen- und Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Axicabtagen-Ciloleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dose Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patientinnen- und Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Für die Infusion Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2022).

Axicabtagen-Ciloleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechende qualifizierte, stationäre Behandlungseinrichtungen abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Axicabtagen-Ciloleucel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die *ex vivo* mit einem retroviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden. Entsprechend kann die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen variieren. Jeder

patientenspezifischer Einzel-Infusionsbeutel enthält eine Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 ml für eine Zieldosis von  $2 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht (Spanne  $1 \times 10^6$  -  $2 \times 10^6$  Zellen/kg) mit maximal  $2 \times 10^8$  Anti-CD19-CAR-T-Zellen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von  $1,90 \text{ m}^2$  (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen-Ciloleucel	$2 \times 10^6$ CAR- positive lebensfähige T-Zellen/kg	$1,54 \times 10^8$ CAR- positive lebensfähige T-Zellen	1 Einzel-Infusionsbeutel	1	1 Einzel-Infusionsbeutel

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Taxe-Klinik-EK)	Kosten des Arzneimittels
Patientenpopulation a) und Patientenpopulation b)			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzel-Infusionsbeutel	282.000,00 €	282.000,00 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2022

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bei Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen. Hierfür soll ein Schema aus Fludarabin (30 mg/m<sup>2</sup>) und Cyclophosphamid (500 mg/m<sup>2</sup>) intravenös am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion verabreicht werden. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>6</sup>.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung

<sup>6</sup> Statistisches Bundesamt. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid 500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg an Tag 5,4 und 3 vor der Infusion	6 x 500 mg	84,41 €	1,77 €	9,25 €	73,39 €	3	73,39 €
Fludarabin 30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg an Tag 5,4 und 3 vor der Infusion	1 x 50 mg	118,50 €	1,77 €	5,09 €	111,64 €	3	669,84 €

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des

maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 12. Mai 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. August 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 26. September 2022 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	20. September 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Oktober 2022 18. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken