

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.09.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	30

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie ZUMA-3, der Beobachtungsstudie SCHOLAR-3 und des indirekten Vergleichs ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3 .....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	29

## **Abbildungsverzeichnis**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALL	Akute lymphatische Leukämie
Allo SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GvHD	Graft versus Host Disease
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> Revision)
InO	Inotuzumab Ozogamicin
KI	Konfidenzintervall
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MW	Mittelwert
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)
NRM	Nicht-rezidivbedingte Mortalitätsrate (Non-Relapse Mortality)
NZ	Nicht zutreffend
OCR	Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RFS	Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival)
r/r	Rezidiert oder refraktär
SAS	Safety-Analysis-Set
SCA	Synthetischer Kontrollarm (Synthetic Control Arm)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VOD	Venenverschlusskrankheit (Veno-Occlusive Disease)
VerfO	Verfahrensordnung
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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Kite Pharma EU B.V.
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Brexucabtagen-Autoleucel</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Tecartus®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XL06</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	<b>50352</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>16876183</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C91.00</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I25518, I30536, I95956, I17634, I118563, I25519, I131611, I131612, I131593, I131619, I131616, I131620, I131608, I131615, I30535, I76142</b>
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision); 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten ab einem Alter von 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL)	02. September 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ALL: Akute lymphatische Leukämie		

*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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Tecartus wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor einschließen.	14. Dezember 2020
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)	

#### 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
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.  
ALL: Akute lymphatische Leukämie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; r/r: rezidiert/refraktär

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

Brexucabtagen-Autoleucel (Brexu-Cel) wurde für die Indikation akute lymphatische Leukämie (ALL) als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ausgewiesen. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt.

Der Zusatznutzen von Brexu-Cel gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens (unter Angabe der Aussagekraft) ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2).

### 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)*

Zur Nutzenbewertung wurden die Brexu-Cel-Zulassungsstudie ZUMA-3 und die einarmige retrospektive Kohortenstudie SCHOLAR-3 herangezogen.

Die einarmige Phase 1/2-Studie ZUMA-3 schloss erwachsene Patienten ab 18 Jahren ein. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Patienten aus Phase 2 der Studie und Patienten aus Phase 1, die der Gruppe mit der Dosierung von  $1 \times 10^6$  Zellen/kg zugeteilt wurden, relevant, sowie gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Brexu-Cel nur Patienten  $\geq 26$  Jahre. Daher werden ausschließlich diese Patienten im Folgenden betrachtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden zwei verschiedene Analysesets dargestellt. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle eingeschlossenen Patienten d. h. alle Patienten mit Leukapherese. Das Safety-Analysis-Set (SAS) umfasst alle Patienten, die mit Brexu-Cel behandelt wurden.

Obwohl es sich bei der ZUMA-3 um eine einarmige Studie handelt, sprechen die Ergebnisse für sich genommen schon für die gute Wirksamkeit von Brexu-Cel bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) ALL. Für die Nutzenbewertung ist jedoch zusätzlich Evidenz im Vergleich zu den derzeit im Versorgungsalltag angewandten Interventionen von großem Interesse. Da eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) in dieser Indikation und Therapielinie nur schwer zu realisieren ist, stellt der im vorliegenden Dossier dargestellte indirekte Vergleich mit patientenindividuellen Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 die bestmögliche Evidenz dar, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-3 einzuordnen.

SCHOLAR-3 ist eine retrospektive Kohortenstudie, die erwachsene Patienten mit r/r ALL aus historischen klinischen Studien untersucht. Für den indirekten Vergleich mit der Studie ZUMA-3 wurden aus den auf individueller Patientenebene basierenden gesammelten Daten mittels Propensity-Score-Matching folgende synthetische Kontrollarme (SCA) erzeugt:

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- SCA-1: Blinatumomab/ Inotuzumab Ozogamicin (InO)-naive Patienten
- SCA-2: Blinatumomab/InO-vortherapierte Patienten
- SCA-1 + SCA-2: Kombiniertes Vergleichsarm aus SCA-1 und SCA-2

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brexu-Cel im Anwendungsgebiet erfolgt unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen mittels patientenrelevanter Endpunkte.

In der Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse der beiden Studien sowie des indirekten Vergleichs dargestellt. Ein Vergleich zwischen der Studie ZUMA-3 und der Kohortenstudie SCHOLAR-3 kann für die Endpunkte Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival, RFS), Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission, OCR), Komplette Remission (Complete Remission, CR) und Allo SZT (Allogene Stammzelltransplantation) erfolgen.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie ZUMA-3, der Beobachtungsstudie SCHOLAR-3 und des indirekten Vergleichs ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3

Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3		Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
<b>FAS</b>					
<b>OS</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2	81	23,1 [13,5; NE]	NZ	NZ	NZ
SCA-1+SCA-2 <sup>a</sup>	52	17,35 [8,48; NE]	52	5,29 [4,21; 9,23]	0,48 [0,28; 0,85] 0,0157
SCA-1 <sup>b</sup>	20	NE [13,5; NE]	20	10,25 [2,23; NE]	0,32 [0,11; 0,94] 0,1010
SCA-2 <sup>c</sup>	32	9,26 [3,94; 26,78]	32	4,76 [3,52; 6,83]	0,61 [0,32; 1,14] 0,1099
<b>OCR</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	31 (53,4)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	12 (60,0)	20	5,7 (28,5)	3,8 [1,0; 14,1] 0,0449
<b>CR</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	24 (41,4)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	10 (50,0)	20	4,8 (24,0)	3,2 [0,8; 12,2] 0,0886

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3		Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
<b>RFS</b>	N	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	N	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	3,4 [0,0; 12,4]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	3,71 [0,03; 12,94]	20	0,03 [0,03; 4,63]	0,50 [0,24; 1,06] 0,0719
<b>DOR</b>	N	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	12,8 [5,2; NE]			
<b>MRD- Negativität</b>	N	<b>n (%)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 1+2	81	51 (63)			
<b>Allo SZT</b>	N	<b>n (%)</b>	N	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1 + 2	81	11 (14)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	4 (20,0)	20	6,6 (32,8)	0,5 [0,1; 2,2] 0,3602
<b>EQ-5D VAS</b>	N <sup>d</sup>	<b>MW (SD)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Veränderung von Monat 6 <sup>e</sup> zu Screening (Phase 2)	22	11,1 (24,8)			
<b>SAS</b>					
<b>OS</b>	N	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	N	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2	63	26,0 [15,9; NE]	NZ	NZ	NZ
SCA-1+SCA-2 <sup>a</sup>	39	25,43 [14,23; NE]	39	6,18 [3,52; 10,48]	0,35 [0,18; 0,70] 0,0030
SCA-1 <sup>b</sup>	16	NE [16,16; NE]	16	12,09 [2,20; NE]	0,31 [0,10; 0,97] 0,1155
SCA-2 <sup>c</sup>	23	15,90 [2,66; 26,02]	23	4,53 [3,12; 6,83]	0,38 [0,18; 0,80] 0,0088
<b>OCR</b>	N	<b>n (%)</b>	N	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	46 (73,0)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	13 (81,3)	16	6,8 (42,3)	5,9 [1,2; 29,3] 0,0234

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3		Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert
<b>CR</b>					
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	38 (60,3)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	11 (68,8)	16	6,1 (38,1)	3,6 [0,8; 15,4] 0,0825
<b>RFS</b>	N	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	N	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	11,6 [5,6; 22,1]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	10,35 [2,27; NE]	16	0,03 [0,03; 4,63]	0,34 [0,14; 0,79] 0,0186
<b>DOR</b>	N	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	20,0 [9,4; NE]			
<b>MRD- Negativität</b>	N	<b>n (%)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 1+2	63	51 (81)			
<b>Allo SZT</b>	N	<b>n (%)</b>	N	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2	63	11 (17)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	5 (31,3)	16	6,2 (38,5)	0,7 [0,2; 3,1] 0,6652
<b>EQ-5D VAS</b>	N <sup>d</sup>	<b>MW (SD)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Veränderung von Monat 6 <sup>e</sup> zu Screening (Phase 2)	22	11,1 (24,8)			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3	Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
	N	n (%)		
UE				
Gesamtrate UE (Phase 1+2)	63	63 (100)		kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben
Gesamtrate UE Grad $\geq 3$ (Phase 1+2)	63	61 (97)		
Gesamtrate SUE (Phase 1+2)	63	49 (78)		
<p>a: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 + SCA-2 betrachtet die kombinierte Patientengruppe aus SCA-1 und SCA-2  b: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  c: Der indirekte Vergleich mit SCA-2 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 mit Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  d: Anzahl der evaluierbaren Patienten zu Monat 6  e: Nach Monat 6 sank die Anzahl der evaluierbaren Patienten deutlich, sodass die nach Monat 6 erhobenen Werte eingeschränkter interpretierbar sind. Daher wird hier nur die Veränderung von Monat 6 zu Screening dargestellt.</p> <p>Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); MW: Mittelwert; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NZ: Nicht zutreffend; OCR: Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission); OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RFS: Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival); SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p>				

**Mortalität****Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)**

Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Das mediane OS (Phase 1+2) betrug in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der ZUMA-3 Studie (Datenschnitt 23. Juli 2021) 23,1 Monate (Full-Analysis-Set [FAS]) bzw. 26,0 Monate (Safety-Analysis-Set [SAS]) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 25,1 Monaten (FAS) bzw. 24,1 Monaten (SAS). Etwa die Hälfte der Patienten (40 von 81 Patienten im FAS, 33 von 63 Patienten im SAS) war zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben oder wurde zensiert.

Bisher beträgt das geschätzte mediane OS erwachsener r/r ALL-Patienten nicht mehr als ein Jahr. So wird in Zulassungsstudien, die den Einsatz von Salvage-Chemotherapie oder zielgerichteten Behandlungen (wenn möglich mit allo SZT-Konsolidierung) untersuchten, ein medianes OS von 4-9 Monaten über alle Behandlungslinien und Patientensubtypen hinweg berichtet. Die für sich genommenen Ergebnisse der ZUMA-3 Studie zeigen, dass die Einführung von Brexu-Cel dazu beiträgt, den hohen therapeutischen Bedarf einer nahezu austerapierten lebensbedrohlichen malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation zu decken.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Die Einordnung der beobachteten Effekte und die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber anderen in der Versorgung eingesetzten Therapiemöglichkeiten ist auch anhand des indirekten Vergleichs zwischen den Ergebnissen der Studie ZUMA-3 und Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 möglich. Für die durchgeführten Analysen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile im OS für die Behandlung mit Brexu-Cel. Für den Vergleich mit dem Kontrollarm SCA-1+SCA-2, basierend auf dem FAS der Studie ZUMA-3, ergibt sich ein Hazard Ratio (HR) von 0,48 [0,28; 0,85] und basierend auf dem SAS ein HR von 0,35 [0,18; 0,70]. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos um 52% (FAS) bzw. 65% (SAS). Die Vergleiche mit den einzelnen Kontrollarmen SCA-1 bzw. SCA-2 basierend auf dem FAS sowie SAS zeigen konsistente Ergebnisse.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

**Morbidität*****Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival, RFS)***

Tritt nach dem Erreichen einer CR ein Rezidiv auf, bedeutet dies für den Patienten, dass der Versuch der Heilung gescheitert ist und sofern möglich eine erneute Therapie begonnen werden muss. In späteren Therapielinien stehen jedoch nach einem erneuten Rezidiv häufig keine weiteren Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung oder der Allgemeinzustand der Patienten ist zu schlecht, um eine erneute intensive Therapie zu beginnen. Eine Heilung ist somit nicht mehr möglich. Zudem gehen Rezidive, insbesondere Frührezidive, mit einer gravierenden Verschlechterung der Prognose einher. Aufgrund dessen werden Rezidive in der ALL generell als medizinische Notfälle betrachtet. Dies unterstreicht die enorme Bedeutung von Rezidiven als einschneidende und patientenrelevante Ereignisse in der ALL und somit auch des Endpunktes RFS.

In der nutzenbewertungsrelevanten Population der ZUMA-3 Studie betrug das mediane RFS im FAS 3,4 Monate (gemäß zentraler Beurteilung, Phase 2) bzw. 7,0 Monate (gemäß Prüfarztbeurteilung, Phase 1+2) und im SAS 11,6 Monate (gemäß zentraler Beurteilung, Phase 1+2) bzw. 11,6 Monate (gemäß Prüfarztbeurteilung, Phase 1+2).

Für den Endpunkt RFS zeigt der indirekte Vergleich deutliche und im SAS statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit Brexu-Cel gegenüber den Ergebnissen der SCHOLAR 3 Studie. Die Analysen im Kontrollarm SCA-1 basierend auf FAS und SAS der ZUMA-3 zeigen konsistent, dass durch die Behandlung mit Brexu-Cel das Risiko für ein Rezidiv mehr als halbiert wird (HR: 0,50 [0,24; 1,06], 0,34 [0,14; 0,79]).

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt RFS ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

***Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission, OCR) und Dauer des Ansprechens (DOR)***

Bei der ALL wird durch eine rasche Ausbreitung unreifer leukämischer Blasten das normale blutbildende Knochenmark verdrängt, sodass dessen Funktion in Folge stark eingeschränkt wird und es zur zunehmenden Insuffizienz der normalen Hämatopoese kommt. Dadurch sind lebenswichtige Funktionen wie die Immunabwehr, die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff und die Blutgerinnung gestört, womit sich die typischen Krankheitszeichen einer Leukämie erklären lassen. Das Erreichen einer OCR entspricht einer Erholung der Blutwerte und geht mit einer Verringerung klinischer Symptome einer r/r ALL einher. Dies resultiert in einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten. Zudem ist das Erreichen einer OCR insbesondere im Rezidiv eine Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Patienten, da diese vor der Durchführung einer allo SZT erreicht werden sollte. Der prognostische Wert der CR und die Relevanz für den Patienten wurden im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen in der Indikation ALL zudem vom G-BA bestätigt. Daher ist die OCR als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Die DOR ist gleichbedeutend mit einer krankheitsfreien Zeitspanne ohne Anzeichen und Symptome der Erkrankung. In dieser Zeit muss der Patient sich weder einer erneuten Therapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen noch sind Krankenhausaufenthalte zur Behandlung erforderlich. Zudem bedeutet das Auftreten eines Rezidivs nicht nur die Rückkehr körperlicher Symptome, sondern stellt auch eine psychische Belastung sowohl für den Patienten selbst als auch für dessen Angehörige dar. Somit stellt die DOR einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

In beiden Analysesets der nutzenbewertungsrelevanten Population der ZUMA-3 Studie (FAS und SAS) wurden hohe Ansprechraten (OCR) gemäß zentraler Beurteilung (Phase 1+2), von über 50% (FAS) bzw. über 70% (SAS) erreicht, die zudem mit 12,8 bis 20,0 Monaten (Median) lange aufrechterhalten werden konnten.

Der indirekte Vergleich zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Brexu-Cel statistisch signifikant und um ein Vielfaches höher im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Studie SCHOLAR-3 ist. Die Chancen auf eine OCR bzw. CR gemessen anhand des Odds Ratios (OR) sind in den durchgeführten Analysen mindestens vervierfacht bzw. verdreifacht.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt OCR ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

***Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität***

Die MRD-Negativität gehört zu den Standard-Ansprechkriterien zur Verlaufskontrolle der r/r ALL und soll regelmäßig unter und nach der Therapie bestimmt werden. Zwar ist die prognostische Bedeutung einer MRD-Negativität nach einem Rezidiv weniger eindeutig als in der Erstlinientherapie, in der Regel wird aber auch im Rezidiv idealerweise das Erreichen einer erneuten CR mit MRD-Negativität angestrebt. Das Erreichen einer MRD-Negativität entspricht einer weiteren Normalisierung des peripheren Blutbilds über eine CR ohne MRD-Negativität hinaus. Patienten mit persistierender MRD haben zudem eine höhere Rezidivrate als Patienten mit MRD-Negativität. Aufgrund der klinischen Bedeutung des MRD-Status und seines Stellenwertes für die Therapiesteuerung ist die MRD-Negativität als hochrelevanter Endpunkt zu betrachten.

Der Anteil an Patienten in der nutzenbewertungsrelevanten Population der ZUMA-2 Studie, die eine MRD-Negativität (Phase 1+2) erreichten betrug im FAS 63% und im SAS 81%. Dieser Endpunkt wurde in der SCHOLAR-3 nicht erhoben, deswegen ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

***Allogene Stammzelltransplantation (Allo SZT)***

Durch die Therapie mit Brexu-cel und das Erreichen einer CR oder sogar einer MRD-Negativität, können die Patienten einer konsolidierenden allo SZT mit potenziell kurativem Therapieziel zugeführt werden. Obwohl durch die mittlerweile guten CR-Raten, die mit neueren Therapien erreicht werden, die Voraussetzung für eine erfolgreiche allo SZT zunehmend häufiger gegeben ist, kommen viele Patienten aufgrund von hohem Alter, schlechtem Gesundheitszustand, Komorbiditäten oder Spenderproblemen für diese potenziell kurative Therapie nicht infrage.

Die allo SZT stellt bisher für erwachsene Patienten mit r/r ALL den einzigen potenziell kurativen Behandlungsansatz dar und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein. Durch die Einführung der Chimärer Antigenrezeptor (CAR) T-Zelltherapie in die Behandlung der ALL könnte sich dies in Zukunft ändern. Brexu-cel hat die Heilung der Patienten als Therapieziel. Langzeitdaten zum Überleben werden zeigen, ob dieses Ziel für einen Großteil der Patienten tatsächlich erreicht wird.

In der nutzenbewertungsrelevanten Population der ZUMA-3 Studie erhielten 14% der Patienten im FAS und 17% der Patienten im SAS eine allo SZT (Phase 1+2). Für den Endpunkt Allo SZT zeigte der indirekte Vergleich mit der SCHOLAR-3 anhand des OR keinen statistisch signifikanten Unterschied.

### ***EQ-5D VAS***

Anhand der Visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) bewerten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Da die Einschätzung ihres momentanen Gesundheitszustands durch die Patienten selbst erfolgt, ist von der Patientenrelevanz dieses Endpunktes auszugehen.

Für die nutzenbewertungsrelevante Population der ZUMA-3 Studie liegen Ergebnisse zum patientenberichteten Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Phase 2) vor: zu Monat 6, dem letzten Zeitpunkt bevor die Anzahl der evaluierbaren Patienten deutlich sinkt und die Daten somit eingeschränkter interpretierbar sind, liegt jeweils eine mittlere Veränderung zu Screening von 11,1 Punkten (FAS und SAS) vor. Auch im Folgenden lässt sich eine weitere kontinuierliche Verbesserung beobachten. Zwischen Screening und Monat 24 verbesserte sich der mittlere Wert auf der EQ-5D VAS schrittweise von 66,1 Punkten auf 96,7 Punkte im FAS und von 67,4 Punkten auf 96,7 Punkte im SAS.

Dieser Endpunkt wurde in der SCHOLAR-3 nicht erhoben, deswegen ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich.

Die Ergebnisse zu den dargestellten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität wurden konsistent über alle betrachteten Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich Patientengruppen mit ungünstigen Prognosefaktoren wie älteren Patienten, primär refraktären Patienten, Patienten mit frühem ersten Rezidiv ( $\leq 12$  Monate), Patienten mit Rezidiv nach einer allo SZT oder mit mehreren vorangegangenen Therapielinien.

### **Sicherheit**

#### ***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Über den gesamten Zeitraum nach der Brexu-cel-Infusion betrachtet, traten bei allen behandelten Patienten UE auf (Phase 1+2, N=63). Es wurden bei 97% der behandelten Patienten UE von Grad  $\geq 3$  und bei 78% der Patienten schwerwiegende UE (SUE) berichtet.

Aufgrund der einmaligen Infusion von Brexu-cel können keine Therapieabbrüche aufgrund eines UE auftreten. Sechs der 63 behandelten Patienten (10%) verstarben in Folge eines UE.

Das in der Studie ZUMA-3 beobachtete Sicherheitsprofil der Behandlung mit Brexu-Cel entspricht den mit einer Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen. Zu den charakteristischen UE gehören insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) sowie neurologische Ereignisse.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Innerhalb der nutzenbewertungsrelevanten Population der ZUMA-3 Studie traten CRS bei 90% der behandelten Patienten (Phase 1+2, N=63) auf. Diese waren zu 25% von Grad  $\geq 3$ . Neurologische Ereignisse traten bei 68% der behandelten Patienten auf. Diese waren zu 29% von Grad  $\geq 3$ . Bei 21 der 63 behandelten Patienten (33,3%) traten neurologische Ereignisse in Form von SUE auf. Die UE CRS und Neurologische Ereignisse traten zwischen einem und 16 Tagen nach der Infusion von Brexu-Cel auf (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 5 Tagen) und waren größtenteils reversibel.

Weitere UE von speziellem Interesse waren Infektionen (40%), Neutropenien (56%), Thrombozytopenien (46%) und Anämien (56%). Infektionen wiesen bei 27 % der Patienten einen Grad  $\geq 3$  auf, Neutropenien bei 56%, Thrombozytopenien bei 41% und Anämien bei 51% der Patienten.

Bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils ist zu berücksichtigen, dass seit der 2021 erfolgten Erstzulassung von Brexu-Cel sowie zuvor schon seit 2018 mit anderen CAR-T-Zelltherapien in den behandelnden Kliniken zunehmend Erfahrungen gesammelt und dadurch wesentliche Fortschritte beim Management der charakteristischen UE erzielt worden sind. Es wurden zudem umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung etabliert, die gewährleisten, dass Brexu-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind.

Der Endpunkt UE wurde in der SCHOLAR-3 nicht erhoben, deswegen ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich. Die Einmalbehandlung mit Brexu-cel führt durch das anhaltende therapiefreie Intervall zu einer Vermeidung von Nebenwirkungen, die durch eine mehrmalige Gabe unter der patientenindividuellen Therapie sehr häufig auftreten. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von UE, wie häufig bei den bestehenden Therapieoptionen, ist durch die Einmalgabe von Brexu-cel ausgeschlossen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiert oder refraktär		

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)

Bei der ALL handelt es sich um eine aggressive, schnell fortschreitende Erkrankung. Bisher steht für r/r ALL-Patienten ab 26 Jahren mit der allo SZT zwar bereits eine potenziell kurative Therapieoption zur Verfügung, der potenzielle Nutzen der allo SZT muss allerdings sorgfältig gegen die erheblichen Risiken abgewogen werden, zu denen möglicherweise tödliche Nebenwirkungen wie Graft versus Host Disease (GvHD), schwere Infektionen und Venenverschlusskrankheit (Veno-Occlusive Disease, VOD) gehören. Die nicht-rezidivbedingte Mortalitätsrate (Non-Relapse Mortality, NRM) nach zwei Jahren beträgt etwa 20-35%, wobei die Todesfälle am häufigsten auf GvHD oder Infektionen zurückzuführen sind. Als Langzeitnebenwirkungen treten außerdem chronische GvHD, sekundäre Tumorerkrankungen, Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion), Bronchiolitis obliterans (Entzündung und Obstruktion der Bronchiolen), kardiovaskuläre Erkrankungen oder avaskuläre Nekrose (Knochennekrose) auf. Diese können auch Jahre bis Jahrzehnte nach der Transplantation noch anhalten bzw. neu auftreten.

Der Einsatz der allo SZT wird dabei zusätzlich durch das Alter, den allgemeinen Gesundheitszustand und die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders begrenzt. Darüber hinaus gilt als eine Voraussetzung für die allo SZT das Erreichen einer CR. Für die Patienten im

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

betrachteten Anwendungsgebiet haben sich nach dem Versagen der wichtigsten Bestandteile der konventionellen Therapien die Behandlungsmöglichkeiten zum Erreichen einer CR weitestgehend erschöpft. In Ermangelung anderer Optionen werden schon erfolgte Therapien trotz fehlenden Ansprechens wiederholt.

Die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt daher eine besondere Herausforderung dar und die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten spiegeln sich in einer schlechten Prognose wider, welche sich mit jeder weiteren Therapielinie weiter verschlechtert. In den meisten Fällen handelt es sich bei der r/r ALL immer noch um eine tödlich verlaufende Erkrankung. Dementsprechend besteht ein hoher Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen, mit denen höhere Ansprechraten und ein längeres Gesamtüberleben bzw. eine Heilung erreicht werden können.

Mit Brexu-Cel steht nun eine neue Therapie zur Verfügung, mit der bei erwachsenen Patienten mit r/r ALL hohe Ansprechraten (OCR) und ein dauerhaftes Überleben erreicht werden können. Der präsentierte indirekte Vergleich zwischen den Ergebnissen der Studie ZUMA-3 und Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 erlaubt eine Einordnung der beobachteten Effekte und die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber anderen in der Versorgung eingesetzten Therapiemöglichkeiten.

Es zeigen sich hier insbesondere klinisch relevante Vorteile von Brexu-Cel bezüglich des OS. Das Ausmaß dieser Effekte entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bezüglich der Überlebensdauer. Da die Konfidenzintervall (KI)-Obergrenze in den Analysen bei  $<0,95$  liegt, kann basierend auf diesen Ergebnissen ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt OS abgeleitet werden. Für den Endpunkt RFS kann zusätzlich ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden. Auch bezüglich der Ansprechraten ergeben sich klinisch relevante Vorteile von Brexu-Cel. Trotz der kleinen Stichprobenmenge lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachweisen, wodurch ein geringer Zusatznutzen von Brexu-Cel bezüglich des Endpunkts OCR gezeigt werden kann.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die Behandlung mit Brexu-Cel zu einem verbesserten Ansprechen und einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens von Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL im Vergleich zu anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen führt.

Dem gegenüber stehen die für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristischen, früh auftretenden und in der Regel reversiblen Nebenwirkungen. Da verschiedene 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 erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) ab dem zweiten Rezidiv sowie für pädiatrische und junge erwachsene ALL-Patienten bis einschließlich 25 Jahre, dar.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zelltherapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Brexu-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht infrage. Somit kann für Brexu-Cel im Vergleich zu anderen in der Versorgung von r/r ALL-Patienten ab 26 Jahren eingesetzten Behandlungsmöglichkeiten ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

## 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)*

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Brexu-Cel umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL. Sowohl Ph+ als auch Ph- Patienten mit einer r/r B-Zell-Vorläufer ALL können effektiv mit Brexu-cel behandelt werden.

Die ALL ist eine maligne Erkrankung lymphatischer Zellen, wobei in 75% der Fälle bei Erwachsenen die B-Zellreihe betroffen ist. Da die Krankheit sehr aggressiv ist und schnell fortschreitet, erfordert sie eine sofortige Behandlung nach Diagnose.

Zur Diagnosestellung der ALL wird ein Anteil von  $\geq 20\%$  Lymphoblasten im Knochenmark herangezogen. Eine CR ist definiert als ein Blastenanteil im Knochenmark von  $< 5\%$ . Im Blut sind dabei keine Blasten mehr detektierbar und das Blutbild hat sich erholt. Patienten, die in der Erstlinie keine CR erreichen, werde als primär refraktär bezeichnet.

Ein Rezidiv liegt vor wenn nach vorheriger CR im Knochenmark mehr als 5% Blasten nachgewiesen werden. Auch im Rezidiv ist das primäre Ziel das erneute Erreichen einer CR, an die sich bei individueller Eignung des Patienten und Verfügbarkeit eines passenden Spenders eine allo SZT anschließen sollte.

Für die Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet haben sich nach dem Versagen der wichtigsten Bestandteile der konventionellen Therapien die Behandlungsmöglichkeiten zum Erreichen einer CR weitestgehend erschöpft.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

Trotz deutlicher Fortschritte in der Behandlung der r/r ALL und mehrerer Neuzulassungen in den letzten Jahren, handelt es sich immer noch um eine in den meisten Fällen tödlich verlaufende Erkrankung. Obwohl in der Erstlinie hohe CR-Raten erzielt werden können, erleidet ein relevanter Anteil der Patienten einen Rückfall. Diese vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patienten weisen eine deutlich schlechtere Prognose auf und haben nur noch geringe Chancen auf eine Heilung. Dies gilt insbesondere bei höherem Alter sowie für Patienten, die refraktär sind, ein frühes Rezidiv erleiden, auf Salvagetherapien nicht ansprechen und/oder nach einer allo SZT rezidivieren. Wirksame neue Behandlungsmethoden werden dringend benötigt, um die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern und gleichzeitig ihre Lebensqualität zu erhalten.

Die autologe CAR-T-Zell-Therapie Brexu-Cel stellt für die Behandlung von Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL einen neuen Therapieansatz dar, der sich von den etablierten Therapien deutlich unterscheidet. Die allo SZT stellt bisher für erwachsene Patienten mit r/r ALL den einzigen potenziell kurativen Behandlungsansatz dar und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein. Durch die Einführung der CAR T-Zelltherapie in die Behandlung der ALL könnte sich dies in Zukunft ändern. Brexu-cel hat die Heilung der Patienten als Therapieziel und Langzeitdaten zum Überleben werden zeigen, ob dieses Ziel für einen Großteil der Patienten tatsächlich erreicht wird.

Im Vergleich zur allo SZT kommen für die Therapie mit Brexu-Cel auch noch Patienten mit einem schlechteren Allgemeinzustand infrage. Zudem sind die unter CAR-T-Zell-Therapien am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen in der Regel nur transient und vollständig reversibel, während eine allo SZT mit langfristig anhaltenden Nebenwirkungen einhergehen kann. Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen Therapien besteht darin, dass Brexu-Cel in der Regel nur einmalig verabreicht wird und nicht über einen längeren Zeitraum gegeben werden muss. Für r/r ALL-Patienten ab 26 Jahren stellt Brexu-Cel somit eine neue, vielversprechende Therapieoption dar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	117 (81-153)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär

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)

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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Beträchtlich (Anhaltspunkt)	117 (81 bis 153)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär

### 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	<u>Arzneimittelkosten</u> 282.000 € <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 390,60 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 324,00 €  <u>Gesamtkosten</u> 282.714,60 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: Akute lymphatische Leukämie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiert oder refraktär				

## 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)*

Tecartus 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 Tecartus und dem Management von Patienten, die mit Tecartus behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zur Anwendung bereitstehen. Das qualifizierte 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.

### *Akute lymphatische Leukämie*

Es wird empfohlen, die Infusion mit Tecartus 2 bis 14 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphodepletion bei ALL-Patienten durchzuführen. Die Verfügbarkeit der Behandlung muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

### *Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion) bei ALL-Patienten*

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus Cyclophosphamid  $900 \text{ mg/m}^2$  über 60 Minuten besteht, muss vor der Infusion von Tecartus angewendet werden. Dies wird für den 2. Tag vor der Infusion von Tecartus empfohlen. Fludarabin  $25 \text{ mg/m}^2$  über 30 Minuten muss vor der Infusion von Tecartus verabreicht werden. Die empfohlenen Tage sind der 4., 3. und 2. Tag vor der Infusion von Tecartus.

### *Prämedikation*

- Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, dass die Patienten orales Paracetamol 500 bis 1.000 mg und intravenöses oder orales (oder äquivalentes) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Infusion als Prämedikation erhalten.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### *Überwachung vor der Infusion*

- Bei einigen gefährdeten Patientengruppen kann ein Aufschub der Tecartus-Infusion angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.4 – Gründe für einen Aufschub der Behandlung)

### *Überwachung nach der Infusion*

- Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.
- Patienten müssen angewiesen werden, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) eines qualifizierten Behandlungszentrums aufzuhalten.

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

### *Verabreichung*

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

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.