

Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-66

Version: 1.0

Stand: 27.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1645

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

30.06.2023

Interne Projektnummer

A23-66

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Bernhard Jochheim.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Patientenorganisation Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene und die Patientenorganisation Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jonas Goretzko
- Reza Fathollah-Nejad
- Claudia Kapp
- Philip Kranz
- Christopher Kunigkeit
- Jona Lilienthal
- Prateek Mishra
- Katrin Nink

Schlagwörter

Axicabtagen Ciloleucel, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell, Nutzenbewertung, NCT03391466

Keywords

Axicabtagene Ciloleucel, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Benefit Assessment, NCT03391466

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Axicabtagen-Ciloleucel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Axicabtagen-Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axicabtagen-Ciloleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2023 übermittelt. Unabhängig von der Fragestellung des zuvor genannten Auftrags hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung und Darstellung (methodische Prüfung und Darlegung der Ergebnisse) der Studie ZUMA-7 beauftragt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt.....	I.19
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.19
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.19
I 3.1.2 Studien- und Patientencharakteristika.....	I.20
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.37
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.37
I 3.2.2 Ergebnisse.....	I.46
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.46
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	I.47
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.47
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.47
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.48
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.49
I 6 Literatur	I.51
I Anhang A Suchstrategien.....	I.53
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.54
I Anhang C Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt EFS.....	I.55
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.57

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel	I.7
Tabelle 3: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	I.15
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT.....	I.20
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen- Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen- Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT ..	I.29
Tabelle 10: Angaben zu Therapieverlauf und verabreichten Therapien – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.33
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen- Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.35
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.36
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.38
Tabelle 14: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	I.49
Tabelle 15: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.54
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.55

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	activated B-cell-like (aktiviert B-Zell-ähnlich)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BSG	Bundessozialgericht
CAR	Chimeric-Antigen-Receptor
CD	Cluster of Differentiation
CR	komplettes Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DSMB	Data Safety Monitoring Board
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal Center B-cell-like (keimzentrumsartig)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDCT	Hochdosischemotherapie/Hochdosistherapie
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen
PR	partiell Ansprechen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
R-DHAP (-X)	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin (oder Oxaliplatin)
R-ESHAP	Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin

Abkürzung	Bedeutung
R-GDP	Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid Carboplatin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
sAAIPI	sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index
SD	stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axicabtagen-Ciloleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2023 übermittelt. Unabhängig von der Fragestellung des zuvor genannten Auftrags hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung und Darstellung (methodische Prüfung und Darlegung der Ergebnisse) der Studie ZUMA-7 beauftragt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die		
1	eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation ^c bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^f ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^f
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellung 2) sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und dass sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher wird eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht erachtet.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Kombinationstherapie aus Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA für beide Fragestellungen darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. die Behandlung (bei Fragestellung 2) von Erwachsenen mit DLBCL oder HGBL, die

innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie (HDCT) infrage bzw. nicht infrage kommt, sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Zudem weist der G-BA zu allen Fragestellungen darauf hin, dass Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht kommen.

Der pU folgt für Fragestellung 1 zwar der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Hochdosistherapie (HDCT) mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, weicht jedoch von den festgelegten Induktionstherapien ab und legt stattdessen eine Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für Fragestellung 2 folgt der pU der vom G-BA festgelegten Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie, beschränkt die Auswahl der Therapien dabei jedoch nicht auf die beiden vom G-BA festgelegten Wirkstoffkombinationen, sondern benennt weitere Optionen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung erfolgt für die in Tabelle 2 aufgeführten Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt

Studienpool und Studiendesign

Für den Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktionstherapie gefolgt von einer HDCT mit autologer SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (nachfolgend als Induktion + HDCT + autologe SZT bezeichnet) wird die Studie ZUMA-7 herangezogen.

Die Studie ZUMA-7 ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBL gemäß Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2016.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie einschließlich eines gegen Cluster of Differentiation 20 (CD20) gerichteten monoklonalen Antikörpers (außer bei CD20-negativem Tumor) und einem Anthrazyklin aufweisen. Es musste zudem das Ziel

bestehen, mit einer HDCT sowie einer autologen SZT fortzufahren, sofern die Patientinnen und Patienten auf die Induktionstherapie ansprechen. Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 befinden, sowie eine adäquate Organfunktion und eine radiologisch dokumentierte Erkrankung aufweisen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit vorheriger SZT, Hirnmetastasen oder Tumorzellen im Liquor, sowie alle Patientinnen und Patienten mit > 1 vorangegangenen Therapielinien für das DLBCL.

Insgesamt wurden 359 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel (N = 180) oder Induktion + HDCT + autologe SZT (N = 179) randomisiert.

Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation [2]. In der Zeit zwischen Leukapherese und Lymphodepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden nach Maßgabe der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes erhalten.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zunächst eine Induktionstherapie mit 2 bis 3 Zyklen R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), R-ESHAP (Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin [oder Oxaliplatin]) oder R-GDP (Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin [oder Carboplatin]) nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes. Patientinnen und Patienten, die nach 2 bis 3 Zyklen Induktionstherapie (ca. zu Tag 50) ein partielles oder komplettes Ansprechen (PR oder CR) auf die Therapie gemäß der Lugano-Klassifikation erreichten, erhielten anschließend eine HDCT und eine autologe SZT.

Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-7 war das ereignisfreie Überleben (EFS) gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis Tod, Krankheitsprogression, Ausbleiben eines CR oder PR bis Studientag 150 nach der Randomisierung oder Beginn einer neuen Lymphomtherapie. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Limitationen der Studie – Brückentherapien

Die CAR-T-Zelltherapie ist ein mehrstufiger Prozess beginnend mit der Leukapherese und gentechnischen Modifikation der T-Zellen. Die Herstellung der CAR-T-Zellen nimmt mehrere Wochen in Anspruch. Gemäß S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sollen während der Wartezeit auf die CAR-T-Zellen zur Remissionsinduktion verschiedene Brückentherapieoptionen angeboten werden. In der Regel sind dies Chemoimmuntherapien, aber auch zielgerichtete Substanzen oder

Bestrahlung sind möglich. In der Studie ZUMA-7 war hingegen ausschließlich der Einsatz von Kortikosteroiden als Brückentherapie erlaubt, die bei 36 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eingesetzt wurde. Die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide in der Studie ZUMA-7 ist nicht sachgerecht und bildet den Versorgungskontext nur unzureichend ab. Dies stellt somit eine relevante Limitation der Studie ZUMA-7 dar.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit DLBCL oder HGBl, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine HDCT infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid (MINE) gefolgt von einer HDCT mit autologer oder allogener SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht mit Induktionstherapie, HDCT und SZT somit aus mehreren Komponenten. Für das im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 eingesetzte Regime liegt ein Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Induktionstherapie vor (R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP anstelle von MINE), nicht aber für die HDCT und die SZT.

Rituximab- und platinbasierte Induktionsregime, wie die in der Studie ZUMA-7 maßgeblich eingesetzten Regime R-DHAP, R-ICE und R-GDP, haben sich seit langem in der klinischen Versorgungspraxis im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgesetzt. Es liegen keine Anzeichen dafür vor, dass eine Induktionstherapie mit diesen Regimen weniger effektiv ist als eine Induktionstherapie mit MINE. Daher kann in dieser spezifischen Datenkonstellation die Studie ZUMA-7 für die Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden, obwohl die in der Studie eingesetzten Induktionsregime nicht dem MINE-Schema entsprechen. Die Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde, wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Zudem lassen sich auf Basis der Ergebnisse der Studie aus diesem Grund keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Da jedoch ohnehin keine geeigneten Daten zur Nutzenbewertung vorliegen, bleibt die nicht vollständig umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung (zur Begründung siehe weiter unten).

Datenschnitte

Für die noch laufende Studie ZUMA-7 liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 18.03.2021: primäre EFS Analyse, geplant nach 250 EFS-Ereignissen; stellt außerdem die 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben dar

- 2. Datenschnitt vom 25.01.2023: primäre Analyse zum OS, geplant nach etwa 210 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben oder spätestens 5 Jahre nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten

Der 2. Datenschnitt vom 25.01.2023 ist aufgrund der fast 2 Jahre längeren Nachbeobachtungsdauer der relevante Datenschnitt für die Nutzenbewertung. Es liegen jedoch Probleme mit der Studiendurchführung sowie mit der Vollständigkeit der Daten vor, die im Folgenden erläutert werden.

Der pU hat relevante Änderungen am Studienprotokoll (vor allem mit Version 5.0 vom 25.06.2020) vorgenommen, wobei nicht hinreichend sichergestellt ist, dass diese Änderungen ohne Kenntnis der Daten vorgenommen wurden. So wurde der Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse geändert, sowie die erforderliche Dauer der Nachbeobachtung von 150 Tage auf mindestens 9 Monate erhöht. Gleichzeitig führte der pU in dieser Protokolländerung eine 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben ein, die nach 160 Todesfällen oder spätestens 4 Jahre nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten stattfinden sollte. Auch der Auslöser der finalen Analyse zum Gesamtüberleben wurde angepasst und um die zeitliche Komponente spätestens 5 Jahre nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten erweitert. Die zeitliche Komponente von 5 Jahren war letztendlich auch der Auslöser für den 2. Datenschnitt. Im European Public Assessment Report (EPAR) weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) darauf hin, dass während der Studiendurchführung beispielsweise für die Biostatistikerinnen und Biostatistiker ein durchgehender Zugang zu den Studiendaten bestand und keine klar definierte Firewall etabliert wurde, die sicherstellte, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Änderungen an den Auslösern für die Analysen der Studie datengetrieben vorgenommen wurden.

Die potenziell datengetriebenen Änderungen des Studienprotokolls werden beim endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial berücksichtigt.

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 25.01.2023 wurden vom pU in Modul 4 A dargestellt und für seine Bewertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, allerdings fehlen im Dossier des pU zum 2. Datenschnitt unbegründet Ergebnisse zu relevanten Endpunkten. Das Fehlen dieser Daten würde eine inhaltliche Unvollständigkeit begründen. Da ein relevanter Anteil der Daten der Studie ZUMA-7 nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, wird jedoch keine inhaltliche Unvollständigkeit festgestellt (zur Begründung siehe weiter unten).

Verzerrungspotenzial

Die Studie ZUMA-7 weist endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ist darin begründet, dass Unsicherheiten bei der Studiendurchführung bestehen. Wie weiter

oben beschrieben, hat die EMA festgestellt, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring nicht hinreichend sicher voneinander abgeschirmt waren, wodurch die beschriebenen Änderungen an den Auslösern für die Analysen potenziell datengetrieben waren. Diese potenzielle Verzerrung betrifft alle Datenschnitte und Endpunkte. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Daten zu den relevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Scheitern des kurativen Therapieansatzes, Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30]), Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie zu Nebenwirkungen sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Gesamtüberleben

Für die fehlende Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind 3 Punkte maßgeblich. Zum einen besteht aufgrund der potenziell datengetriebenen Studienprotokolländerungen bereits ein hohes endpunktübergreifendes und somit auch ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zum anderen fehlen für den relevanten 2. Datenschnitt Angaben zu den verabreichten Folgetherapien. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bedeutet das Scheitern des kurativen Therapieansatzes den Übergang in die 3. (weiterhin potenziell kurative) Therapielinie, für die laut S3-Leitlinie im Vergleichsarm vornehmlich Therapien mit CAR-T-Zellen infrage kommen. Ob die verabreichten Folgetherapien zum 2. Datenschnitt den Empfehlungen der S3-Leitlinie entsprechen, lässt sich aufgrund der fehlenden Angaben zu Folgetherapien nicht hinreichend klären. Des Weiteren ist der zum 2. Datenschnitt beobachtete Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben zwar statistisch signifikant, jedoch zeigt sich anhand der oberen Konfidenzintervallgrenze nur ein Effekt von geringem Ausmaß. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials, der fehlenden Angaben zu Folgetherapien zum 2. Datenschnitt sowie des geringen Ausmaßes des Effekts bleibt unklar, ob tatsächlich ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel im Endpunkt Gesamtüberleben vorliegt. Die Ergebnisse sind ohne weitere Informationen daher in der vorliegenden Datensituation nicht interpretierbar.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den kombinierten Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes fehlen relevante Daten zum 2. Datenschnitt, es bestehen unerklärte Diskrepanzen zwischen der verblindeten zentralen Beurteilung und der Beurteilung gemäß Prüferin bzw. Prüfer zum 1. Datenschnitt und die Komponente neue Lymphomtherapie bildet das Scheitern des kurativen Ansatzes nicht hinreichend sicher ab. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte zum 2. Datenschnitt, die Datenqualität (nicht berücksichtigte Patientinnen und Patienten sowie hoher Anteil fehlender Werte in den Auswertungen) ist unzureichend und zusätzlich legt der pU keine geeigneten Auswertungen vor. Die in der Studie ZUMA 7 erhobenen Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Endpunkte zu Nebenwirkungen

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind nicht geeignet, da sie auf einer unvollständigen Analysepopulation beruhen und da bei potenziell deutlich unterschiedlicher Beobachtungsdauer keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt wurden.

Abschließende Einschätzung und Zusammenfassung

Es bestehen gravierende Mängel in den vom pU vorgelegten Daten. Einige der oben beschriebenen Mängel zu Endpunkten können potenziell durch den pU adressiert werden (z. B. Auswertungspopulation und Ereigniszeitanalysen bei Endpunkten zu UEs und Unvollständigkeit der vorgelegten Daten). Andere Mängel (z. B. die unzureichende Datenqualität bei den patientenberichteten Endpunkten, die inkonsistenten Ergebnisse im Endpunkt EFS, die potenziell datengetriebenen Analysen aufgrund der nicht hinreichenden Abschirmung zwischen Studiendurchführung und Studienmonitoring und unzureichende Brückentherapien) sind hingegen in der Studiendurchführung begründet und daher nicht mehr zu beheben.

Zusammenfassend liegen für die relevante Fragestellung weder auf Nutzen- noch auf Schadensseite geeignete Daten für die Bewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Induktion + HDCT + autologe SZT vor. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung ist somit nicht möglich.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ALYCANTE

Der pU führt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Axicabtagen-Ciloleucel durch und legt im Dossier Daten der 1-armigen Studie ALYCANTE vor. In dieser Studie wurden 62 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach einer Erstlinientherapie, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Die vom pU vorgelegte Evidenz der 1-armigen Studie ALYCANTE untersucht keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und ist daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die			
1	eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation ^c bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^f ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^f 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellung 2) sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und dass sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher wird eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht erachtet.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Kombinationstherapie aus Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die		
1	eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation ^c bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^f ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^f
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellung 2) sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und dass sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher wird eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht erachtet.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Kombinationstherapie aus Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA für beide Fragestellungen darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. die Behandlung (bei Fragestellung 2) von Erwachsenen mit DLBCL oder HGBL, die

innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie (HDCT) infrage bzw. nicht infrage kommt, sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Zudem weist der G-BA zu allen Fragestellungen darauf hin, dass Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht kommen.

Der pU folgt für Fragestellung 1 zwar der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Hochdosistherapie (HDCT) mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, weicht jedoch von den festgelegten Induktionstherapien ab und legt stattdessen eine Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für Fragestellung 2 folgt der pU der vom G-BA festgelegten Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie, beschränkt die Auswahl der Therapien dabei jedoch nicht auf die beiden vom G-BA festgelegten Wirkstoffkombinationen, sondern benennt weitere Optionen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung erfolgt für die in Tabelle 4 aufgeführten Fragestellungen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Axicabtagen-Ciloleucel (Stand zum 03.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 05.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 12.07.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Vergleich gegenüber Induktionstherapie + HDCT + autologe SZT – Studie ZUMA-7

Die Vergleichstherapie in der Studie ZUMA-7 stellt zwar keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar, kann jedoch für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung interpretiert werden (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.1.2). Für den Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktionstherapie gefolgt von einer HDCT mit autologer SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (nachfolgend als Induktion + HDCT + autologe SZT bezeichnet) wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere RCT identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

Für Fragestellung 1 der Nutzenbewertung wird die in folgender Tabelle aufgeführte Studie zum Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT eingeschlossen (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.1.2).

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
KTE-C19-107 (ZUMA-7 ^d)	ja	ja	nein	ja [3-5]	ja [6,7]	ja [8-11]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. sonstige Quellen: EPAR
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 EPAR: European Public Assessment Report; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HDCT: Hochdosischemotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation

I 3.1.2 Studien- und Patientencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie ZUMA-7.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ZUMA-7	RCT, parallel, offen	erwachsene Patientinnen und Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ DLBCL oder HGBL^b mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung^c < 12 Monaten nach einer Erstlinientherapie^d ▪ ECOG-PS ≤ 1 	Axicabtagen-Ciloleucel (N = 180) Induktion + HDCT + autologe SZT (N = 179)	Screening: bis zu 2 Wochen Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Axicabtagen-Ciloleucel: einmalige Infusion, ca. 4 Wochen nach Leukapherese; zuvor optionale Brückentherapie und Lymphodepletion ▪ Vergleichstherapie: 2–3 Zyklen à 2–3 Wochen Induktionstherapie gefolgt von HDCT und autologer SZT Beobachtung ^e : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	77 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 01/2018–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18.03.2021^f ▪ 25.01.2023^g 	primär: EFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. DLBCL, nicht anderweitig spezifiziert, einschließlich des aktivierten B-Zellen ähnlichen oder keimzentrumsartigen DLBCL; Hochmalignes B-Zell-Lymphom mit oder ohne MYC und BCL2 und / oder BCL6-Translokation; Großzellige Transformation vom folliculären Lymphom; T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; DLBCL mit chronischer Entzündung; primäres, kutanes DLBCL der unteren Extremitäten und EBV-positives DLBCL.</p> <p>c. Eine refraktäre Erkrankung wurde als PD oder SD nach mindestens 4 Zyklen als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie definiert oder als PR als bestes Ansprechen nach mindestens sechs Zyklen der Erstlinientherapie und durch Biopsie nachgewiesene Resterkrankung oder Krankheitsfortschritt innerhalb von 12 Monaten. Das Fortschreiten der Erkrankung ≤ 12 Monate nach CR wurde als rezidivierende Erkrankung definiert.</p> <p>d. Rituximab und Anthrazyklin-basierte Chemoimmuntherapie</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 11 beschrieben.</p> <p>f. Interimsanalyse nach 250 EFS Ereignissen (wurde mit der Version 5 des Studienprotokolls angepasst; zu den Konsequenzen siehe nachfolgenden Textabschnitt)</p> <p>g. finale Analyse zum Gesamtüberleben (war geplant nach Eintreten von etwa 210 Todesfällen oder spätestens 5 Jahre nach der Randomisierung; wurde mit der Version 5 des Studienprotokolls angepasst; zu den Konsequenzen siehe nachfolgenden Textabschnitt)</p> <p>CR: komplettes Ansprechen; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Co-operative Oncology Group Performance Status; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EFS: ereignisfreies Überleben; HDCT: Hochdosischemotherapie; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD: Progression; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ZUMA-7	<p>Axicabtagen-Ciloleucel</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel 1-malig i. v.^a</p> <p>Zieldosis 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Minimum 1×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht ▪ Maximum 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen (bei Patientinnen und Patienten mit > 100 kg Körpergewicht). <p><u>Vorbereitung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leukapherese ca. 5 Tage nach Randomisierung <p><u>Optionale Brückentherapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortikosteroide (Dexamethason 20–40 mg oder Äquivalent für 1–4 Tage) nach Maßgabe der Prüferin bzw. des Prüfztes für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitslast beim Screening; nach Leukapherese und bis 5 Tage vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel <p><u>Chemotherapie zur Lymphodepletion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3-tägiges Konditionierungsregime aus Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$) und Cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$) <p><u>Ca. 60 Minuten vor Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol 650 mg oral oder Äquivalent ▪ Diphenhydramin $12,5 \text{ mg}$ oral oder intravenös oder Äquivalent 	<p>Induktion + HDCT + autologe SZT</p> <p>Induktions-Chemotherapie nach Maßgabe der Prüferin/ des Prüfztes für 2–3 Zyklen à 2–3 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ R-ICE: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rituximab 375 mg/m^2 vor der Chemotherapie ▫ Ifosfamid 5 g/m^2 24h-Cl an Tag 2 mit Mesna ▫ Carboplatin Fläche unter der Kurve (AUC) 5 an Tag 2, Höchstdosis 800 mg ▫ Etoposid 100 mg/m^2 täglich an Tag 1–3 ▪ R-DHAP: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rituximab 375 mg/m^2 vor der Chemotherapie ▫ Dexamethason 40 mg täglich an Tag 1–4 ▫ Hochdosiertes Cytarabin 2 g/m^2 alle 12 Stunden für 2 Gaben an Tag 2 nach Platingabe ▫ Cisplatin 100 mg/m^2 täglich Cl an Tag 1–4 (oder Oxaliplatin 100 mg/m^2) ▪ R-ESHAP: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rituximab 375 mg/m^2 an Tag 1 ▫ Etoposid 40 mg/m^2 täglich i. v. an Tag 1-4 ▫ Methylprednisolon 500 mg täglich i. v. an Tag 1-4 oder 5 ▫ Cisplatin 25 mg/m^2 täglich Cl an Tag 1-4 ▫ Cytarabin 2 g/m^2 an Tag 5 ▪ R-GDP <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rituximab 375 mg/m^2 an Tag 1 (oder Tag 8) ▫ Gemcitabin 1 g/m^2 an Tag 1 und 8 ▫ Dexamethason 40 mg an Tag 1-4 ▫ Cisplatin 75 mg/m^2 an Tag 1 (oder Carboplatin AUC = 5) <p>Gefolgt von HDCT und autologer SZT für Responder^b</p>
	<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anthrazyklinhaltige Chemotherapie und ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, es sei denn, der Tumor war CD20-negativ <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige autologe oder allogene Stammzelltransplantation ▪ ≥ 1 Therapielinie für DLBCL ▪ systemische immunstimulierende Wirkstoffe (einschließlich, aber nicht beschränkt auf, Interferon und Interleukin-2) ≤ 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Wirkstoffs, je nachdem, was früher eintritt ▪ vorherige CAR-T-Zell-Therapie oder andere genmodifizierte T-Zell-Therapie ▪ Lebendimpfstoffe ≤ 6 Wochen vor Studienbeginn <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Lymphomtherapien wie z. B. Immuntherapie, zielgerichtete Wirkstoffe (z. B. CD19-zielgerichtete Therapie), Bestrahlung (außerhalb der HDCT) oder hoch dosierte Kortikosteroide 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Es bestand nach Rücksprache mit dem Sponsor die Möglichkeit einer zweiten Lymphodepletion und darauffolgenden Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel für Patientinnen und Patienten, die zu Tag 50 ein PR oder CR erreichten und daraufhin ein Fortschreiten der Erkrankung erfuhren. Dies entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation.	
	b. Falls ein partielles oder komplettes Ansprechen auf die Induktionstherapie erfolgte, werden eine HDCT (z. B. BEAM oder CBV mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) und eine autologe SZT nach regionalen und institutionellen Standards initiiert.	
	BEAM: Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin und Melphalan; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CBV: Cyclophosphamid, Carmustin (BCNU), VP-16; CD: Cluster of Differentiation; CI: kontinuierliche Infusion; CR: komplettes Ansprechen; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; HDCT: Hochdosischemotherapie; i. v.: intravenös; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation	

Studiendesign

Die Studie ZUMA-7 ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBl gemäß Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2016 [12].

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie einschließlich eines gegen Cluster of Differentiation 20 (CD20) gerichteten monoklonalen Antikörpers (außer bei CD20-negativem Tumor) und einem Anthrazyklin aufweisen. Es musste zudem das Ziel bestehen, mit einer HDCT sowie einer autologen SZT fortzufahren, sofern die Patientinnen und Patienten auf die Induktionstherapie ansprachen. Patientinnen und Patienten mussten sich in einem guten Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 befinden, sowie eine adäquate Organfunktion und eine radiologisch dokumentierte Erkrankung aufweisen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit vorheriger SZT, Hirnmetastasen oder Tumorzellen im Liquor, sowie alle Patientinnen und Patienten mit > 1 vorrangegangenen Therapielinien für das DLBCL.

Insgesamt wurden 359 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel (N = 180) oder Induktion + HDCT + autologe SZT (N = 179) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach Erstlinientherapie) und nach sekundärem altersadjustiertem internationalem prognostischem Index (sAAPI) (0 oder 1 vs. 2 oder 3).

Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation [2]. Innerhalb von 5 Tagen nach Randomisierung erfolgte die Leukapherese. Die Chemotherapie zur Lymphodepletion erfolgte über 3 Tage an den Tagen 5 bis 3 vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. In der Zeit zwischen Leukapherese und Lymphodepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden nach Maßgabe der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes erhalten. Eine Brückentherapie in Form einer Chemoimmuntherapie war in der Studie ZUMA-7 nicht erlaubt (siehe dazu auch weiter unten). Patientinnen und Patienten mit einem Progress der Erkrankung nach vorherigem Ansprechen zu Tag 50 konnten erneut eine Lymphodepletion und eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zunächst eine Induktionstherapie mit 2 bis 3 Zyklen R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), R-ESHAP (Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin [oder Oxaliplatin]) oder R-GDP (Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin [oder Carboplatin]) nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes. Patientinnen und Patienten, die nach 2 bis 3 Zyklen Induktionstherapie (ca. zu Tag 50) ein partielles oder komplettes Ansprechen (PR oder CR) auf die Therapie gemäß der Lugano-Klassifikation [13] erreichten, erhielten anschließend eine HDCT und eine autologe SZT. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte dabei durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt. Die Behandlung im Vergleichsarm der Studie entspricht weitgehend den Vorgaben für das Therapieregime gemäß S3-Leitlinie [14]. Das in der Studie ZUMA-7 verabreichte R-ESHAP-Regime wird in der S3-Leitlinie nicht explizit aufgeführt, wurde in der Studie jedoch nur bei 3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt. Der Einsatz von R-ESHAP bleibt daher ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Antineoplastische Folgetherapien lagen in beiden Studienarmen im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes und waren ohne Einschränkung möglich.

Gemäß Studienplanung sollen Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bis zu 15 Jahre und im Vergleichsarm bis zu 5 Jahre nachbeobachtet werden.

Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-7 war das ereignisfreie Überleben (EFS) gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis Tod, Krankheitsprogression, Ausbleiben eines CR oder PR bis Studientag 150 nach der Randomisierung oder Beginn einer neuen Lymphomtherapie. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Limitationen der Studie – Brückentherapien

Die CAR-T-Zelltherapie ist ein mehrstufiger Prozess beginnend mit der Leukapherese und gentechnischen Modifikation der T-Zellen. Die Herstellung der CAR-T-Zellen nimmt mehrere Wochen in Anspruch. In der Studie ZUMA-7 betrug die Dauer von Leukapherese bis Axicabtagen-Ciloleucel Infusion im Mittel etwa 27 Tage. Gemäß S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sollen während der Wartezeit auf die CAR-T-Zellen zur Remissionsinduktion verschiedene Brückentherapieoptionen angeboten werden (dort bezogen auf die dritte Therapielinie) [14]. In der Regel sind dies Chemoimmuntherapien, aber auch zielgerichtete Substanzen oder Bestrahlung sind möglich. In der Studie ZUMA-7 war hingegen ausschließlich der Einsatz von Kortikosteroiden als Brückentherapie erlaubt, die bei 36 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eingesetzt wurde. Die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide in der Studie ZUMA-7 ist nicht sachgerecht und bildet den Versorgungskontext nur unzureichend ab. Dies stellt somit eine relevante Limitation der Studie ZUMA-7 dar.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit DLBCL oder HGBl, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine HDCT infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid (MINE) gefolgt von einer HDCT mit autologer oder allogener SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht mit Induktionstherapie, HDCT und SZT somit aus mehreren Komponenten. Für das im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 eingesetzte Regime liegt ein Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Induktionstherapie vor (R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP anstelle von MINE), nicht aber für die HDCT und die SZT.

Rituximab- und platinbasierte Induktionsregime, wie die in der Studie ZUMA-7 maßgeblich eingesetzten Regime R-DHAP, R-ICE und R-GDP, haben sich seit langem in der klinischen Versorgungspraxis im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgesetzt [14,15]. Es liegen keine Anzeichen dafür vor, dass eine Induktionstherapie mit diesen Regimen weniger effektiv ist als eine Induktionstherapie mit MINE. Daher kann in dieser spezifischen Datenkonstellation die Studie ZUMA-7 für die Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden, obwohl die in der Studie eingesetzten Induktionsregime nicht dem MINE-Schema entsprechen. Die Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde, wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Zudem lassen sich auf Basis der Ergebnisse der Studie aus diesem Grund keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Da jedoch ohnehin keine geeigneten Daten zur Nutzenbewertung vorliegen (siehe

Abschnitt I 3.2.1), bleibt die nicht vollständig umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Datenschnitte

Für die noch laufende Studie ZUMA-7 liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 18.03.2021: primäre EFS Analyse, geplant nach 250 EFS-Ereignissen; stellt außerdem die 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben dar
- 2. Datenschnitt vom 25.01.2023: primäre Analyse zum Gesamtüberleben, geplant nach etwa 210 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben oder spätestens 5 Jahre nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten

Der 2. Datenschnitt vom 25.01.2023 ist aufgrund der fast 2 Jahre längeren Nachbeobachtungsdauer der relevante Datenschnitt für die Nutzenbewertung. Es liegen jedoch Probleme mit der Studiendurchführung sowie mit der Vollständigkeit der Daten vor, die im Folgenden erläutert werden.

Der pU hat relevante Änderungen am Studienprotokoll (vor allem mit Version 5.0 vom 25.06.2020) vorgenommen, wobei nicht hinreichend sichergestellt ist, dass diese Änderungen ohne Kenntnis der Daten vorgenommen wurden. So wurde der Auslöser für die primäre EFS-Analyse von 270 auf 250 EFS-Ereignisse geändert, sowie die erforderliche Dauer der Nachbeobachtung von 150 Tage auf mindestens 9 Monate erhöht. Gleichzeitig führte der pU in dieser Protokolländerung eine 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben ein, die nach 160 Todesfällen oder spätestens 4 Jahre nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten stattfinden sollte. Diese Analyse wurde allerdings nicht durchgeführt, da bereits durch die primäre EFS-Analyse die Kriterien der geplanten 2. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben hinreichend abgebildet wurden. Auch der Auslöser der finalen Analyse zum Gesamtüberleben wurde angepasst und um die zeitliche Komponente spätestens 5 Jahre nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten erweitert. Die zeitliche Komponente von 5 Jahren war letztendlich auch der Auslöser für den 2. Datenschnitt. Im European Public Assessment Report (EPAR) weist die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) darauf hin, dass während der Studiendurchführung beispielsweise für die Biostatistikerinnen und Biostatistiker ein durchgehender Zugang zu den Studiendaten bestand und keine klar definierte Firewall etabliert wurde, die sicherstellte, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren [11]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass Änderungen an den Auslösern für die Analysen der Studie datengetrieben vorgenommen wurden. Hinzu kommt, dass ca. 8 Monate vor den oben genannten Anpassungen des Studienprotokolls eine Futility-Analyse durchgeführt wurde. Der pU äußert sich im Dossier hierzu nicht. Die potenziell datengetriebenen Änderungen des Studienprotokolls werden beim endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial berücksichtigt.

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 25.01.2023 wurden vom pU in Modul 4 A dargestellt und für seine Bewertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, allerdings fehlen im Dossier des pU zum 2. Datenschnitt unbegründet Ergebnisse zu relevanten Endpunkten. Das Fehlen dieser Daten würde eine inhaltliche Unvollständigkeit begründen. Da ein relevanter Anteil der Daten der Studie ZUMA-7 nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, wird jedoch keine inhaltliche Unvollständigkeit festgestellt. Die fehlenden Daten sowie die Begründung für die Nichteignung der Daten sind in Abschnitt I 3.2 erläutert.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ZUMA-7	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zu 15 Jahre ^a oder bis zum Tod, Lost to Follow-up, oder Rückzug der Einwilligungserklärung
Morbidität EFS Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 15 Jahre ^a oder bis zum Tod, Lost to Follow-up, oder Rückzug der Einwilligungserklärung bis zu 24 Monate nach Randomisierung
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zu 24 Monate nach Randomisierung
Nebenwirkungen Alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 5 Monate nach Randomisierung oder dem Beginn einer neuen Lymphomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt ^b
a. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurden bis zu 5 Jahre beobachtet. b. Zielgerichtete SUEs, definiert als entsprechende neurologische oder hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignome, werden im Interventionsarm für bis zu 15 und im Vergleichsarm für bis zu 5 Jahre oder jeweils bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was zuerst eintritt, beobachtet und gemeldet. EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HDCT: Hochdosischemotherapie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie ZUMA-7 ist für die Endpunkte Gesamtüberleben und EFS eine Nachbeobachtung bis zu 5 Jahren (Vergleichsarm) bzw. 15 Jahren (Interventionsarm) vorgesehen.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum bis zu 24 Monate nach Randomisierung erhoben wurden. Die Beobachtungszeiten für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind ebenfalls systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum bis zu 5 Monate nach Randomisierung oder dem Beginn einer neuen Lymphomtherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, erhoben wurden. Ausschließlich zielgerichtete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, definiert als entsprechende neurologische oder hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignome, werden für bis zu 15 bzw. 5 Jahre für den Interventions- bzw. den Vergleichsarm oder jeweils bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was zuerst eintritt, beobachtet und gemeldet. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass alle diese Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Axicabtagen- Ciloleucel N^a = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N^a = 179
ZUMA-7		
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (12)	57 (12)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	129 (72)	121 (68)
≥ 65 Jahre	51 (28)	58 (32)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	29 / 71
Abstammung, n (%)		
amerikanische Ureinwohner oder indigene Einwohner Alaskas	0 (0)	1 (1)
asiatisch	12 (7)	10 (6)
schwarz oder afroamerikanisch	11 (6)	7 (4)
indigene Einwohner Hawaiis und anderer pazifischer Inseln	2 (1)	1 (1)
weiß	145 (81)	152 (85)
andere	10 (6)	8 (4)
Region, n (%)		
Nordamerika	140 (78)	130 (73)
Europa	34 (19)	45 (25)
Israel	4 (2)	2 (1)
Australien	2 (1)	2 (1)
ECOG PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	95 (53)	100 (56)
1	85 (47)	79 (44)
Art der Erkrankung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt, n (%)		
DLBCL NOS	110 (61)	116 (65)
THRBCL	5 (3)	6 (3)
EBV-positives DLBCL	2 (1)	0 (0)
Großzellige Transformation vom folliculären Lymphom	19 (11)	27 (15)
HGBL mit oder ohne MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Translokation	43 (24)	27 (15)
primäres, kutanes DLBCL der unteren Extremitäten	1 (1)	0 (0)
andere	0 (0)	3 (2)
Prognostischer Marker gemäß Zentrallabor, n (%)		
HGBL Double-Hit	25 (14)	15 (8)
HGBL Triple-Hit	7 (4)	10 (6)
Double-Expressor-Lymphom	57 (32)	62 (35)
MYC-Translokation	15 (8)	7 (4)
nicht zutreffend ^b	74 (41)	70 (39)
Fehlend	2 (1)	15 (8)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Axicabtagen- Ciloleucel N^a = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N^a = 179
Molekularer Subtyp gemäß Zentrallabor ^c , n (%)		
keimzentrumsartig (GCB-ähnlich)	109 (61)	99 (55)
aktivierten B-Zellen ähnlich (ABC-ähnlich)	16 (9)	9 (5)
nicht klassifiziert	17 (9)	14 (8)
nicht zutreffend	10 (6)	17 (9)
fehlend	28 (16)	40 (22)
CD19-IHC-positiv ^d zu Studienbeginn gemäß Zentrallabor, n (%)		
ja	145 (81)	134 (75)
nein	13 (7)	12 (7)
fehlend ^e	22 (12)	33 (18)
Krankheitsdauer	k. A.	k. A.
Status des vorherigen Ansprechens ^f , n (%)		
refraktär	133 (74)	131 (73)
rezidiert ^g	47 (26)	48 (27)
sAAIPI zu Studienbeginn, n (%) ^h		
0 oder 1	98 (54)	100 (56)
2 oder 3	82 (46)	79 (44)
Ann-Arbor-Stadium, n (%)		
I	10 (6)	6 (3)
II	31 (17)	27 (15)
III	35 (19)	33 (18)
IV	104 (58)	113 (63)
Therapieabbruch ^g , n (%) ⁱ	8 (4)	79 (44)
Studienabbruch ^g , n (%) ^j	87 (48)	105 (59)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Axicabtagen- Ciloleucel N ^a = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N ^a = 179
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Bei Art der Erkrankung DLBCL NOS, HGBL NOS, andere oder nicht bestätigt wird gemäß Zentrallabor hinsichtlich prognostischer Marker nicht zutreffend angegeben.</p> <p>c. Fehlende Datensätze zu molekularen Subtypen gemäß Zentrallabor sind gemäß Angabe des pU auf unzureichende oder nicht verfügbare Gewebeproben zurückzuführen. Nicht zutreffend bedeutet hier, dass die Probe nicht die Qualitätsanforderungen erfüllt hat.</p> <p>d. Der Status CD19-IHC-positiv ist definiert durch einen H-Score der Färbung ≥ 5.</p> <p>e. Fehlende H-Scores sind gemäß pU vor allem auf unzureichende Qualität, nicht vorhandene Biopsien im Zentrallabor, CD19-negativ Status oder fehlendes Tumorgewebe in der Probe zurückzuführen.</p> <p>f. Für die über das IXRS erhobenen Daten wurde der Rückfall nach Erstlinientherapie wie folgt bewertet: Für Patienten, die bis zum Amendment 4 eingeschlossen wurden, wurde der Zeitraum ≤ 6 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie betrachtet, für Patienten, die nach Amendment 4 eingeschlossen wurden, hingegen der Zeitraum ≤ 6 Monate seit Erstlinientherapie. Das gilt auch für Rückfälle > 6 Monate und ≤ 12 Monate.</p> <p>g. eigene Berechnung anhand von Angaben aus Modul 4 A</p> <p>h. sAAIPI zu Studienbeginn gemäß IXRS. Zum sAAIPI zu Studienbeginn gemäß klinischer Datenbank liegen in folgende Angaben für den Interventions- vs. Vergleichsarm vor: sAAIPI 0: 26 (14 %) vs. 18 (10 %) sAAIPI 1: 68 (38 %) vs. 82 (46 %); sAAIPI 2: 86 (48 %) vs. 79 (44 %); sAAIPI 3^e: 0 (0 %) vs. 0 (0 %)</p> <p>i. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war im Interventionsarm UE (50 %) und im Vergleichsarm Krankheitsprogression (90 %).</p> <p>j. Die Angaben zu Studienabbrechern schließen Todesfälle mit ein. Dies war der häufigste Grund für den Studienabbruch in beiden Studienarmen (Interventionsarm: 94 % vs. Vergleichsarm: 81 %)</p> <p>BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); CD: Cluster of Differentiation; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HDCT: Hochdosischemotherapie; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; IHC: Immunhistochemie; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NOS: Not otherwise specified; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; THRBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ZUMA-7 weitgehend vergleichbar. Das mittlere Alter lag bei 57 Jahren. Etwa 70 % der Patientinnen und Patienten waren < 65 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war leicht unterschiedlich, mit einem etwas niedrigeren Anteil an Männern im Interventionsarm (61 %) gegenüber einem Männeranteil von 71 % im Vergleichsarm. Die Patientinnen und Patienten waren mehrheitlich weißer Abstammung und wurden ausschließlich in Europa, Nordamerika, Israel oder Australien rekrutiert. Die Erkrankung war bei der Mehrheit ein DLBCL und die meisten Patientinnen und Patienten hatten eine refraktäre Erkrankung (etwa 74 %). Zur medianen Krankheitsdauer der

Patientinnen und Patienten macht der pU keine Angaben. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) weist im European Public Assessment Report (EPAR) außerdem darauf hin, dass Patientinnen und Patienten mit einem aktivierte B-Zell-ähnlichen molekularem Subtyp in der Studie ZUMA-7 unterrepräsentiert waren [11]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit diesem Subtyp lag bei nur etwa 7 %.

Therapieverlauf und verabreichten Therapien

Tabelle 10 zeigt den Behandlungsverlauf und die verabreichten Therapien in der vom pU vorgelegten Studie.

Tabelle 10: Angaben zu Therapieverlauf und verabreichten Therapien – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie Verabreichte Therapie Kategorie	Axicabtagen-Ciloleucel N = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 179
Studie ZUMA-7		
Leukapherese, n (%)	178 (99)	–
Brückentherapie ^a , n (%)	65 (36)	–
Lymphodepletion, n (%)	172 (96)	–
Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, n (%)	170 (94) ^b	–
Wiederbehandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel, n (%)	10 (6)	–
Induktionstherapie, n (%)	–	168 (94) ^c
Therapieregime für Induktionstherapie		
R-DHAP	–	37 (22) ^d
R-ICE	–	84 (50) ^d
R-ESHAP	–	5 (3) ^d
R-GDP	–	42 (25) ^d
HDCT, n (%)	–	64 (36)
autologe SZT, n (%)	–	62 (35)
<p>a. Es waren ausschließlich Kortikosteroide als Brückentherapie erlaubt.</p> <p>b. 2 Patientinnen und Patienten durchliefen keine Leukapherese (1 wegen Progress, 1 erwies sich als ungeeignet); 6 Patientinnen und Patienten erhielten keine Lymphodepletion (2 waren verstorben, 2 wegen UEs, 1 wegen Progress, 1 hatte zu Studienbeginn keinen Progress nach Erstlinie), 2 Patientinnen und Patienten erhielten keine Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion (wegen UEs). 8 der zuvor aufgezählten Patientinnen und Patienten brachen die Studie im Interventionsarm ohne Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel ab (alle 8 waren verstorben).</p> <p>c. 8 Patientinnen und Patienten entschieden sich gegen eine Behandlung, 1 Patientin bzw. Patient war lost to follow-up, 1 hatte eine negative Biopsie und 1 hatte ein falsch positives FDG-PET/CT. 8 dieser Patientinnen und Patienten brachen die Studie ohne eine Behandlung mit Induktionstherapie ab (6 Widerruf der Einverständniserklärung, 1 Tod, 1 Lost to Follow-up).</p> <p>d. Prozentangaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Induktionstherapie erhalten haben (n = 168)</p> <p>HDCT: Hochdosischemotherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; FDG-PET/CT: 18F-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin (oder Oxaliplatin); R-ESHAP: Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

94 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel. Patientinnen und Patienten mit PR oder CR zu Studientag 50, die danach einen Progress aufwiesen, hatten die Möglichkeit, eine erneute Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel zu erhalten. Dies entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation. Da nur 6 % der Patientinnen und Patienten eine solche erneute Behandlung erhielten, bleibt

dies ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung. 36 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten eine Brückentherapie, welche nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes gegeben wurde und ausschließlich aus Kortikosteroiden bestand. 10 Patientinnen und Patienten erhielten keine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel (zu den Gründen siehe Tabelle 10). Bei 8 Patientinnen und Patienten kam es vor der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund des Versterbens zum Studienabbruch. Die Gründe für das Versterben sind unklar, da zu diesen 8 Patientinnen und Patienten keine weiteren Angaben vorliegen.

Im Vergleichsarm erhielten etwa 94 % der Patientinnen und Patienten eine Induktionstherapie, 36 % eine HDCT und 35 % eine autologe SZT. Das häufigste hierbei eingesetzte Therapieregime zur Induktion war R-ICE mit etwa 50 %. 11 Patientinnen und Patienten erhielten keine Induktionstherapie (zu den Gründen siehe Tabelle 10), 8 Patientinnen und Patienten brachen die Studie ohne eine Behandlung mit der Induktionstherapie ab, am häufigsten aufgrund eines Widerrufs der Einverständniserklärung.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Axicabtagen-Ciloleucel N = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 179
ZUMA-7		
Behandlungsdauer ^a [Tage]		
Median [Q1; Q3]	26,0 [16; 52]	k. A.
Mittelwert (SD)	26,9 (6,1)	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	41,1 [12,6; 47,5]	21,2 [7,8; 45,4]
Mittelwert (SD)	31,8 (18,5)	26,8 (19,0)
Scheitern des kurativen Ansatzes bzw. EFS	k. A.	k. A.
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Angegeben ist die Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel (im Interventionsarm). Die Behandlungsdauer im Vergleichsarm ist im Dossier des pU nicht angegeben. b. Der pU berechnet die tatsächliche Beobachtungsdauer als (Todesstag oder letzter bekannter Tag am Leben – Tag der Randomisierung + 1)/30,4375.		
EFS: ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HDCT: Hochdosismchemotherapie; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; VAS: visuelle Analogskala		

Angaben zu den Behandlungs- und Beobachtungsdauern sind im Dossier unvollständig dargestellt. Die Behandlungsdauer im Interventionsarm, definiert als Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, betrug im Median 26 Tage. Die Behandlungsdauer im Vergleichsarm wurde nicht angegeben. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 25.01.2023 weicht die Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben zwischen den Armen deutlich voneinander ab. Die Beobachtungsdauern zu den weiteren Endpunkten fehlen.

Obwohl der pU weder endpunktspezifische Beobachtungsdauern noch Informationen zur Behandlungsdauer im Vergleichsarm vorlegt, ist auf Basis der verfügbaren Angaben davon auszugehen, dass die Beobachtungsdauern im Vergleich zum Gesamtüberleben für die Endpunkte zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen deutlich verkürzt (siehe Tabelle 8) sowie zwischen den Studienarmen unterschiedlich sind. Die unterschiedliche Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen ergibt sich für die

patientenberichteten Endpunkte über die stark und zwischen den Therapiearmen differenziell ansteigenden fehlenden Werte (siehe Abschnitt I 3.2). Zum anderen wurden die Endpunkte zu Nebenwirkungen nur bis Monat 5 oder zum Beginn einer neuen Lymphomtherapie beobachtet, wobei eine neue Lymphomtherapie im Vergleichsarm relativ früh im Studienverlauf deutlich häufiger als im Interventionsarm eingesetzt wurde.

Angaben zu Folgetherapien

Angaben zu Folgetherapien liegen für den relevanten 2. Datenschnitt nicht vor. Zu den Konsequenzen dieser fehlenden Daten siehe Abschnitt I 3.2.1.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ZUMA-7	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch ^b

a. Es bestehen Unsicherheiten bei der Trennung von Studiendurchführung und Studienmonitoring, weshalb Studienprotokolländerungen potenziell datengetrieben durchgeführt wurden; siehe vorheriger und nachfolgender Textabschnitt.
 b. aufgrund der sonstigen Aspekte

HDCT: Hochdosischemotherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation

Die Studie ZUMA-7 weist endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ist darin begründet, dass Unsicherheiten bei der Studiendurchführung bestehen. Wie weiter oben beschrieben, hat die EMA festgestellt, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring nicht hinreichend sicher voneinander abgeschirmt waren [11], wodurch die beschriebenen Änderungen an den Auslösern für die Analysen potenziell datengetrieben waren. Diese potenzielle Verzerrung betrifft alle Datenschnitte und Endpunkte. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie ZUMA-7 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sei, da sie u. a. in Deutschland (6 Patientinnen und Patienten) und anderen

westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit vergleichbarem medizinischen Versorgungsstandard durchgeführt worden sei und der Großteil der Patientinnen und Patienten weißer Abstammung sei (ca. 83 %).

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
 - Symptomatik, erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - neurologische Toxizität
 - schwere neurologische Toxizität
 - schwere Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie ZUMA-7 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Endpunkte													
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Ansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom ^c (SUEs)	Schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom ^{b, c}	Neurologische Toxizität ^d	Schwere neurologische Toxizität ^{b, e}	Schwere Infektionen ^{b, f}	Weitere spezifische UEs
ZUMA-7	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g	nein ^g
a. operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben; umfasst die Ereignisse Tod, Krankheitsprogression, Ausbleiben des Ansprechens (CR oder PR wird nicht erreicht) bis Studientag 150 nach Randomisierung, Beginn einer neuen Lymphomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt; zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. operationalisiert über PT-Sammlung des pU d. operationalisiert über UEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems e. operationalisiert über schwere UEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems f. operationalisiert über schwere UEs der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen g. keine geeigneten Daten / Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext CR: komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HDCT: Hochdosischemotherapie; PR: partielles Ansprechen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala														

Nichteignung der vorgelegten Daten

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden für alle relevanten Endpunkte begründet. Es erfolgt auch keine Darstellung der Ergebnisse wie es im Auftrag des G-BA formuliert wurde, da diese unabhängig von der Fragestellung nicht interpretierbar sind (siehe Abschnitt 1.2).

Gesamtüberleben

Für die fehlende Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind 3 Punkte maßgeblich. Zum einen besteht aufgrund der in Abschnitt I 3.1.2 beschriebenen Unsicherheiten bei der Studiendurchführung und den potenziell datengetriebenen Studienprotokolländerungen bereits ein hohes endpunktübergreifendes und somit auch ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zum anderen fehlen für den relevanten 2. Datenschnitt Angaben zu den verabreichten Folgetherapien. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bedeutet das Scheitern des kurativen Therapieansatzes den Übergang in die 3. (weiterhin potenziell kurative) Therapielinie, für die laut S3-Leitlinie im Vergleichsarm vornehmlich Therapien mit CAR-T-Zellen infrage kommen [14]. Ob die verabreichten Folgetherapien zum 2. Datenschnitt den Empfehlungen der S3-Leitlinie entsprechen, lässt sich aufgrund der fehlenden Angaben zu Folgetherapien nicht hinreichend klären. Des Weiteren ist der zum 2. Datenschnitt beobachtete Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben zwar statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,726; 95 %-Konfidenzintervall: [0,540; 0,977]), jedoch zeigt sich anhand der oberen Konfidenzintervallgrenze nur ein Effekt von geringem Ausmaß. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials, der fehlenden Angaben zu Folgetherapien zum 2. Datenschnitt sowie des geringen Ausmaßes des Effekts bleibt unklar, ob tatsächlich ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel im Endpunkt Gesamtüberleben vorliegt. Die Ergebnisse sind ohne weitere Informationen daher in der vorliegenden Datensituation nicht interpretierbar.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich. Das Nichterreichen einer Remission bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter Remission bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der aktuellen Therapielinie stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine Kuration in einer folgenden Therapielinie zwar weiterhin grundsätzlich möglich, jedoch weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Alternativ könnte in der vorliegenden Datensituation mit ausreichend langer Beobachtungszeit unter Angabe der medianen Beobachtungsdauer (siehe Abschnitt I 3.1.2) auch das Gegenereignis, also die Kuration, als Endpunkt betrachtet werden.

In der Studie ZUMA-7 wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise sollen für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet werden, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie ZUMA-7, dem kombinierten Endpunkt EFS, erfasst wurden. Für die Bewertung ist potenziell der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses relevant.

In der Studie ZUMA-7 war das EFS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Krankheitsprogression
- Stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen bis Studientag 150 nach der Randomisierung
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie

Die vorgelegten Daten zum Endpunkt EFS sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet, dies wird nachfolgend begründet.

Fehlende Daten zum 2. Datenschnitt

Obwohl das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung den primären Endpunkt der Studie ZUMA-7 darstellt, fehlen die Ergebnisse dieser Auswertung für den 2. Datenschnitt mit ca. 2 Jahre längerer Beobachtungsdauer unbegründet. Der pU legt zum aktuellen Datenschnitt lediglich Daten für den Endpunkt EFS gemäß Beurteilung durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt vor; Angaben zu den qualifizierenden Ereignissen zum 2. Datenschnitt fehlen gänzlich. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich sollen vollständige Auswertungen zu allen vom pU aufgeführten Datenschnitten für alle erhobenen relevanten Endpunkte vorgelegt werden.

Komponente neue Lymphomtherapie bildet Scheitern des kurativen Ansatzes unzureichend ab

Für den Beginn einer neuen Lymphomtherapie als Komponente des kombinierten Endpunkts EFS bleibt unklar, ob dieses Ereignis per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie als Komponente des kombinierten Endpunkts EFS beinhaltet sowohl Ereignisse, die das Scheitern des kurativen Ansatzes abbilden (z. B. fehlendes Ansprechen auf die Induktionstherapie zu Tag 50 im Vergleichsarm), als auch solche, die dies potenziell nicht tun, z. B. bei Beginn einer neuen Lymphomtherapie trotz Ansprechen (CR oder PR) auf die Induktionstherapie an Tag 50. Es ist unklar, wie viele solcher Ereignisse in den Endpunkt EFS eingehen, da die Gründe für den Beginn einer neuen Lymphomtherapie in den Unterlagen des pU fehlen. Es ist daher nicht ersichtlich, ob der Start einer neuen Lymphomtherapie tatsächlich regelhaft das Scheitern des kurativen Ansatzes darstellt oder ob für diese Ereignisse potenziell andere Gründe vorlagen. So geht aus den Studienunterlagen hervor, dass 10 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm keine Krankheitsbeurteilung nach Baseline erhielten und trotzdem eine neue Lymphomtherapie begonnen haben. Es ist wahrscheinlich, dass bei diesen Patientinnen und Patienten noch gar keine Induktionstherapie begonnen wurde (vergleiche auch Tabelle 10). Diese Patientinnen und Patienten werden im Endpunkt EFS als Ereignis gezählt (Beginn einer neuen

Lymphomtherapie ohne Krankheitsbeurteilung nach Baseline = EFS-Ereignis zu Tag 0), obwohl der kurative Therapieansatz mit Induktion + HDCT + autologe SZT potenziell nicht begonnen wurde und somit auch nicht gescheitert ist.

Die Unsicherheit in der Komponente neue Lymphomtherapie ist in der vorliegenden Datensituation insbesondere auch deshalb problematisch, da die beobachteten Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm sowohl gemäß verblindeter zentraler Beurteilung als auch gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt fast ausschließlich auf Unterschiede in dieser Komponente zurückzuführen sind. In den weiteren Komponenten (Tod, Krankheitsprogression und SD als bestes Ansprechen bis Studientag 150 nach der Randomisierung) zeigen sich hingegen keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe I Anhang C). Es ist somit nicht sichergestellt, dass der Endpunkt EFS das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbildet.

Abweichungen zwischen verblindeter zentraler Beurteilung und Prüferärztin bzw. Prüferarzt

In der Auswertung zum Endpunkt EFS gemäß Beurteilung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt kommen zwischen 1. und 2. Datenschnitt nur noch wenige Ereignisse hinzu (siehe I Anhang C). Zum 1. Datenschnitt besteht jedoch eine deutliche Diskrepanz zwischen der Beurteilung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt und verblindeter zentraler Beurteilung bei der Einschätzung des qualifizierenden Ereignisses. So wurden im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 zum 1. Datenschnitt gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt 70 % der qualifizierenden Ereignisse auf Krankheitsprogression und etwa 26 % auf eine neue Lymphomtherapie zurückgeführt, während nach verblindeter zentraler Beurteilung 52 % der Ereignisse Krankheitsprogression und 44 % neue Lymphomtherapien waren. Im Interventionsarm weicht die Verteilung der qualifizierenden Ereignisse hingegen nicht relevant zwischen den beiden Auswertungen ab, außerdem trat eine neue Lymphomtherapie als qualifizierendes Ereignis nur vereinzelt auf. Zusätzlich ist im Interventionsarm die mediane Zeit bis zum Ereignis nach verblindeter zentraler Beurteilung etwa 2,5 Monate kürzer als nach Einschätzung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt. Insbesondere angesichts der deutlichen Unterschiede bei den qualifizierenden Ereignissen im Vergleichsarm bei konsistenten Ergebnissen im Interventionsarm lässt sich eine systematische Verzerrung durch fehlende Verblindung der Endpunkterheber nicht ausschließen. Die Ergebnisse für den Endpunkt EFS gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt weisen daher – zusätzlich zum bereits hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial – ein endpunktspezifisch hohes Verzerrungspotenzial auf. Da die Auswertung des EFS gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt im Vergleich zur verblindeten zentralen Beurteilung zum 1. Datenschnitt nicht ausreichend robust ist und die beschriebenen Abweichungen vom pU im Dossier nicht adressiert werden, kann die Auswertung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt nicht zur Nutzenbewertung des 2. Datenschnitts herangezogen werden.

Es ist anzumerken, dass die Effektschätzung für den Endpunkt EFS zum 1. Datenschnitt zwischen verblindeter zentraler Beurteilung und Beurteilung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt nicht relevant voneinander abweicht. Dies ist darin begründet, dass davon auszugehen ist, dass nach einem festgestellten Progressionsereignis durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt zumeist eine Folgetherapie eingeleitet wurde (basierend auf den unvollständigen Angaben im Dossier des pU) und die verblindete zentrale Beurteilung auch ohne objektivierbaren Progress aufgrund der neu begonnenen Lymphomtherapie (als Komponente neue Lymphomtherapie im Endpunkt EFS) ein Ereignis feststellen muss. Die Übereinstimmung der Effektschätzung zwischen den beiden Auswertungen ist somit nicht auf konsistente Ergebnisse der beiden Beurteilungen zurückzuführen, sondern inhärent durch die Endpunktoperationalisierung bedingt. Zusätzlich ist anzumerken, dass auch die Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch die potenziell (noch) nicht angezeigten Folgetherapien relevant beeinflusst werden können.

Sensitivitätsanalysen – PR nach Abschluss der Therapiesequenz

Um das Scheitern des kurativen Ansatzes umfassend abzubilden, ist es außerdem notwendig, das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis abzubilden. Das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie wird im Endpunkt EFS der Studie ZUMA-7 jedoch nicht erfasst. Angaben zu den Ansprechraten der Patientinnen und Patienten zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten legt der pU nicht vor, weshalb Sensitivitätsanalysen, wie in der Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel beschrieben (A23-48 [16]), nicht durchgeführt werden können. Da die vom pU vorgelegten Daten nicht zur Nutzenbewertung geeignet sind, bleibt dies in der vorliegenden Datensituation ohne Konsequenz für die Bewertung.

Fazit zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Zusammenfassend fehlen relevante Daten zum 2. Datenschnitt, es bestehen unerklärte Diskrepanzen zwischen der verblindeten zentralen Beurteilung und der Beurteilung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt zum 1. Datenschnitt und die Komponente neue Lymphomtherapie bildet das Scheitern des kurativen Ansatzes nicht hinreichend sicher ab. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt EFS sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Erforderlich wäre eine Operationalisierung analog zu dem in der Dossierbewertung A23-48 dargelegten Vorgehen [16].

Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Fehlende Daten

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30, zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 ausschließlich zum 1. Datenschnitt vom 18.03.2021 vor. Eine Begründung für das Fehlen von Auswertungen zum 2. Datenschnitt gibt der pU nicht an. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Da Daten zu Symptomatik,

Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität für 24 Monate nach Randomisierung erhoben wurden und zwischen Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten und dem 1. Datenschnitt nur ca. 17 Monate liegen, können zum relevanten 2. Datenschnitt weitere Erhebungen hinzugekommen sein.

Hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten

Die Datenqualität der erhobenen patientenberichteten Endpunkte in der Studie ZUMA-7 ist unzureichend. Zum einen geht ein relevanter Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertungen ein (etwa 8 % im Interventionsarm vs. 27 % im Vergleichsarm), wobei die Differenz der Anteile der eingehenden Patientinnen und Patienten zwischen den Behandlungsarmen ca. 19 Prozentpunkte beträgt. Aufgrund der Differenz zwischen den Behandlungsarmen ist nicht davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten zufällig in den Auswertungen fehlen. Die durch die Randomisierung ursprünglich hergestellte Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen ist im vorliegenden Fall nicht mehr gegeben (zur Größe der Effekte und potenziellen Interpretierbarkeit der Ergebnisse siehe weiter unten). Zum anderen steigt der Anteil fehlender Werte im Studienverlauf stark und zwischen den Therapiearmen differenziell an, sodass bereits zur Erhebung an Tag 100 im Vergleichsarm nur noch < 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt werden.

Vorgelegte Responderanalysen nicht zur Nutzenbewertung geeignet

Unabhängig von der unzureichenden Datenqualität, sind die Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um mindestens 10 (EORTC QLQ-C30, Skalenspannweite 0 bis 100) bzw. 15 (EQ-5D VAS, Skalenspannweite 0 bis 100) Punkte vor. Dabei wurde eine Verbesserung nur dann als dauerhafte Verbesserung gewertet, wenn eine Patientin bzw. ein Patient den Grenzwert für eine Verbesserung erreicht oder überschritten hat und sich zu keinem späteren Zeitpunkt mehr unter diesen Grenzwert verschlechtert hat. Diese Auswertungen sind in der vorliegenden Datensituation nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da aufgrund der differenziell ansteigenden fehlenden Werte (siehe oben) von deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen auszugehen ist (endpunktspezifische Beobachtungsdauern liegen nicht vor, siehe Tabelle 8). Eine anhaltende Verbesserung ist in diesem Fall nicht sinnvoll interpretierbar. Zudem ist davon auszugehen, dass in die Auswertung auch Patientinnen und Patienten eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verbessert haben und für die kein bestätigender Wert vorliegt. Unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten in den Behandlungsarmen das jeweils betrifft. In der vorliegenden Situation mit potenziell unterschiedlichen Beobachtungsdauern wären –

wie vom G-BA beschrieben [17] – Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder Verbesserung notwendig. Diese liegen im Dossier des pU nicht vor.

Der pU legt zusätzlich Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) vor. Hierbei stellt er zum einen jedoch keine Effektschätzung für den gesamten Erhebungszeitraum, sondern nur zu einzelnen Erhebungszeitpunkten (z. B. zu Tag 100) dar. Zum anderen ist aufgrund der oben beschriebenen stark und differenziell ansteigenden fehlenden Werte weder eine Auswertung über den gesamten Erhebungszeitraum noch zu einzelnen Zeitpunkten im Studienverlauf sinnvoll interpretierbar.

Fazit zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zusammenfassend fehlen Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte zum 2. Datenschnitt, die Datenqualität (nicht berücksichtigte Patientinnen und Patienten sowie hoher Anteil fehlender Werte in den Auswertungen) ist unzureichend und zusätzlich legt der pU keine geeigneten Auswertungen vor. Die in der Studie ZUMA-7 erhobenen Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Endpunkte zu Nebenwirkungen

Fehlende Daten

Der pU legt in Modul 4 A keine Auswertungen zu den in der Studie ZUMA-7 präspezifizierten Standardised MedDRA Queries (SMQs) vor. Zudem fehlen Effektschätzer und p-Wert für den Endpunkt Abbruch wegen UEs. Aus den Angaben im Dossier geht hervor, dass nur wenige Abbrüche wegen UEs aufgetreten sind (siehe Tabelle 15). Da es sich um Behandlungsabbrüche handelt, können hierbei nur Ereignisse erfasst werden, die bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im Interventionsarm bzw. bis zur autologen SZT im Vergleichsarm aufgetreten sind. UEs, die zu einem Abbruch der Therapie führen würden, können zwar auch nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bzw. nach der autologen SZT noch auftreten, aber nicht mehr erfasst werden. In der vorliegenden Datenkonstellation haben der fehlende Effektschätzer und p-Wert zum Endpunkt Abbruch wegen UEs daher keine Konsequenz für die Bewertung.

Auswertungspopulation nicht sachgerecht

Der pU verwendet für die Auswertung der Endpunkte zu UEs das Safety-Analysis-Set (Axicabtagen-Ciloleucel: n = 170, Induktion + HDCT + autologe SZT: n = 168). Dieses berücksichtigt im Interventionsarm nur Patientinnen und Patienten, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Außerdem gehen UEs dieser Patientinnen und Patienten, die während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion auftraten (und laut Studienprotokoll auch erhoben wurden) nicht in die Auswertung ein. Im Vergleichsarm werden hingegen alle Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt, die eine Dosis der Induktionschemotherapie erhalten haben.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Für die Nutzenbewertung sind Auswertungen notwendig, in der die gesamte Therapiesequenz der Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. Dies ist insbesondere problematisch, da 8 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm, die die Studie laut pU abgebrochen und zuvor keine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, verstorben sind (potenzielle SUEs, die in den Auswertungen unberücksichtigt bleiben). Dies kann in der vorliegenden Datensituation relevante Auswirkungen auf die beobachteten Effekte in den Endpunkten zu UEs haben.

Vorgelegte Auswertungen zu UEs, SUEs und schweren UEs nicht geeignet

Der pU legt für UEs, SUEs und schwere UEs Auswertungen unter Verwendung des relativen Risikos vor. Angaben zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer für die UEs fehlen jedoch (siehe Tabelle 11), wodurch unklar bleibt, ob das relative Risiko als Effektmaß geeignet ist. Da die UEs von der Randomisierung bis Studientag 150 oder bis Beginn einer neuen Lymphomtherapie erhoben wurden und da viele Patientinnen und Patienten insbesondere im Vergleichsarm früh im Studienverlauf eine neue Lymphomtherapie erhielten, ist von einer deutlich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm als im Vergleichsarm auszugehen. In diesem Fall sind Auswertungen unter Verwendung von Ereigniszeitanalysen notwendig, die der pU jedoch nicht vorlegt.

Anmerkung zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom

In der Studie ZUMA-7 wurde sowohl die Diagnose eines Zytokin-Freisetzungssyndroms als auch die zugrunde liegende Symptomatik anhand von PTs dokumentiert. Diese Erhebung erfolgte jedoch ausschließlich im Interventionsarm. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da somit kein Vergleich zwischen Interventions- und Vergleichsarm möglich ist. Die vom pU erhobenen Daten zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Fazit zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind nicht geeignet, da sie auf einer unvollständigen Analysepopulation beruhen und da bei potenziell deutlich unterschiedlicher Beobachtungsdauer keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt wurden.

Abschließende Einschätzung und Zusammenfassung

Es bestehen gravierende Mängel in den vom pU vorgelegten Daten. Einige der oben beschriebenen Mängel zu Endpunkten können potenziell durch den pU adressiert werden (z. B. Auswertungspopulation und Ereigniszeitanalysen bei Endpunkten zu UEs und Unvollständigkeit der vorgelegten Daten). Andere Mängel (z. B. die unzureichende Datenqualität bei den patientenberichteten Endpunkten, die inkonsistenten Ergebnisse im Endpunkt EFS, hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial und unzureichende

Brückentherapien) sind hingegen in der Studiendurchführung begründet und daher nicht mehr zu beheben.

Zusammenfassend liegen für die relevante Fragestellung weder auf Nutzen- noch auf Schadensseite geeignete Daten für die Bewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Induktion + HDCT + autologe SZT vor. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung ist somit nicht möglich.

I 3.2.2 Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Axicabtagen Ciloleucel (Stand zum 03.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Axicabtagen Ciloleucel (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Axicabtagen Ciloleucel (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Axicabtagen Ciloleucel (letzte Suche am 05.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Axicabtagen Ciloleucel (letzte Suche am 12.07.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine RCT zum direkten Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU führt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Axicabtagen-Ciloleucel durch und legt im Dossier Daten der 1-armigen Studie ALYCANTE [18,19] vor. In dieser Studie wurden 62 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach einer Erstlinientherapie, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Die vom pU vorgelegte Evidenz der 1-armigen Studie ALYCANTE untersucht keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und ist daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt, liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 14 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 14: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die			
1	eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation ^c bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^e unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^f ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^f 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellung 2) sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und dass sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher wird eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht erachtet.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Kombinationstherapie aus Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Fragestellung 1 auf Basis der Studie ZUMA-7 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Fragestellung 2 auf Basis der Studie ALYCANTE einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Kite Pharma. Fachinformation Yescarta Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel); Stand: Oktober. 2022.
3. Kite Pharma. Clinical Study Report KTE-C19-107: A Phase 3 Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7) [unveröffentlicht]. 2021.
4. Kite Pharma. Addendum to the primary analysis clinical study report [unveröffentlicht]. 2022.
5. Kite Pharma. Summary Report of Primary Analysis of Overall Survival: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) [unveröffentlicht]. 2023.
6. ClinicalTrials.gov. NCT03391466 - Titel: Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma [online]. 2023 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <https://classic.ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466>.
7. EU C.T.R. 2017-002261-22 - Titel: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) [online]. 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22.
8. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7; a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. Blood 2022.
9. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021.
10. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2023. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2301665>.
11. European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

12. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375-2390. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059-3068. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
14. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Langversion 1.0 [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
15. Gisselbrecht C. Use of rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting. *Br J Haematol* 2008; 143(5): 607-621. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07383.x>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 07.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-48_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung [online]. [Zugriff: 31.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/>.
18. ClinicalTrials.gov. NCT04531046 - Titel: Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B Lymphoma Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation [online]. 2023 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04531046>.
19. EU C.T.R. 2020-001868-28 - Titel: Phase 2, Open Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B-NHL Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. EU Clinical Trials Register; 2020. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=ALYCANTE>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Axicabtagen Ciloleucl

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
axicabtagene ciloleucl OR kte-c19

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
axicabtagen* OR kte-c19 OR "kte c19" OR ktec19

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
axicabtagene OR kte-c19 OR kte c19 OR ktec19

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle erfolgt für den Endpunkt Abbruch wegen UEs eine vollständige Darstellung aller Ereignisse, die zum Abbruch der Therapie geführt haben.

Tabelle 15: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N ^b = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N ^c = 168
ZUMA-7		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	4 (2,2)	2 (1,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,6)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (0,6)
Stammzellengewinnung aus dem Blut missglückt	0 (0)	1 (0,6)
Untersuchungen	1 (0,6)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,6)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,6)	0 (0)
Hyperbilirubinämie	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6)	0 (0)
Apoplektischer Insult	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,6)	0 (0)
Dünndarmperforation	1 (0,6)	0 (0)
a. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen b. Die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel wird einmalig verabreicht. Um die Abbrüche wegen UE während des gesamten Therapieschemas im Interventionsarm (inklusive vorbereitender Leukapherese und Brückentherapie) zu berücksichtigen, wird die ITT-Population betrachtet. Im Kontrollarm liegen die Angaben zu den Abbrüchen wegen UEs für die ITT-Population nicht vor. c. In das Safety-Analysis-Set wurden alle Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und entsprechend der erhaltenen Therapie in der jeweiligen Behandlungsgruppe ausgewertet wurden. HDCT: Hochdosischemotherapie; ITT: Intention to treat; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt EFS

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ZUMA-7					
Morbidity					
Datenschnitt 1 (18.03.2021)					
EFS gemäß zentraler Beurteilung	180	8,3 [4,5, 15,8] 108 (60)	179	2,0 [1,6, 2,8] 144 (80)	0,40 [0,31; 0,51]; <0,001
Krankheitsprogression	180	– 82 (46)	179	– 75 (42)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 4 (2)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 11 (6)	179	– 63 (35)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
EFS gemäß Prüfarzt	180	10,8 [5,0; 28,6] 103 (57)	179	2,3 [1,7; 3,1] 140 (78)	0,40 [0,31; 0,53]; k. A.
Krankheitsprogression	180	– 85 (47)	179	– 98 (55)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 2 (1)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 5 (3)	179	– 37 (21)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 5 (3)	
Datenschnitt 2 (25.01.2023)					
EFS gemäß Prüfarzt	180	10,8 [5,0; 25,5] 109 (61)	179	2,3 [1,7; 3,1] 143 (80)	0,42 [0,33; 0,55]; <0,001
Krankheitsprogression		k. A.		k. A.	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150		k. A.		k. A.	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie		k. A.		k. A.	
Tod jeglicher Ursache		k. A.		k. A.	

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Effekt und KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: einseitig, stratifizierter Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3). EFS: ereignisfreies Überleben; HDCT: Hochdosischemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation					

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

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

Prämedikation

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

Überwachung

- *Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der*

Infusion, oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen.

- *Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.*
- *Patienten müssen angewiesen werden, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.*

Verabreichung

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

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.20
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.21
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.23
II 2.7 Versorgungsanteile	II.27
II 3 Literatur.....	II.28

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Auswahl der DRGs und Zusatzentgelte durch den pU für die Kostenberechnung der Stammzelltransplantation	II.18
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.23

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis Related Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Lymphozytendepletion
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
Pola-BR	Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab
pU	pharmazeutischer Unternehmer
WHO	World Health Organization
ZE	Zusatzentgelt

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das diffus großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL) und das hochmaligne B-Zell-Lymphom (HGBl) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [1] und dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2).

Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt. Außerdem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

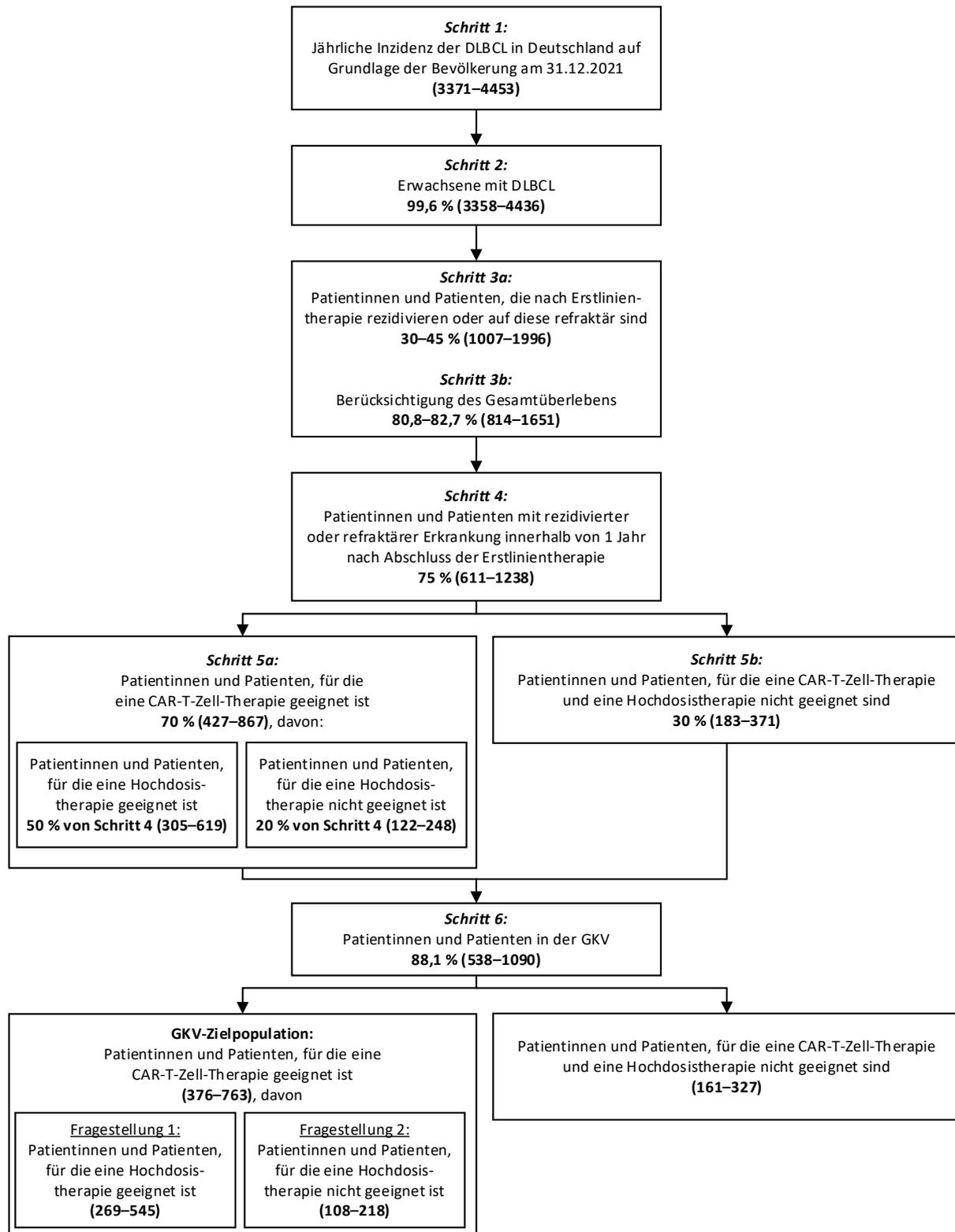
Während Patientinnen und Patienten mit DLBCL in der Erstlinientherapie laut pU gute Überlebenschancen aufweisen, stelle die Behandlung ab der Zweitlinie weiterhin eine große Herausforderung dar. Insbesondere Patientinnen und Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung oder mit einem Rezidiv innerhalb von 1 Jahr nach der Erstlinientherapie hätten aufgrund eines Mangels an wirksamen Behandlungsmöglichkeiten eine schlechte Prognose. Die meisten Patientinnen und Patienten kommen dem pU zufolge entweder nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage oder sprechen nicht auf die davorliegende Induktionstherapie an. Außerdem hätten viele Wirkstoffe, die in den etablierten systemischen antineoplastischen Therapien zur Anwendung kommen, eine hohe Toxizität, seien oftmals nicht für das Anwendungsgebiet zugelassen und besäßen im Rezidiv

keine ausreichende Wirksamkeit. Zusammenfassend gäbe es demnach einen hohen Bedarf an wirkungsvollen Therapien für Patientinnen und Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung sowie für diejenigen, die innerhalb von 1 Jahr nach Erstbehandlung ein Rezidiv erleiden.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche
 Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Inzidenz der DLBCL

Als Ausgangsbasis der Berechnung schätzt der pU die jährliche Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL in Deutschland. Dafür zieht er zunächst altersstandardisierte (alte Europastandardbevölkerung), geschlechtsspezifische Inzidenzraten pro 100 000 Personen für DLBCL auf Grundlage des Codes C83.3 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10] heran. Der pU stützt sich auf die Daten von 4 deutschen Landeskrebsregistern (Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen, Hamburg) für das Diagnosejahr 2019 (verschiedene Datenstände; Datum aller Abfragen: 20.02.2023) [2-5]. Er berechnet jeweils den Mittelwert der geschlechtsspezifischen Angaben. Über alle 4 Register betrachtet liegt die Inzidenzrate zwischen 4,05 und 5,35 Neuerkrankungen pro 100 000 Personen (Untergrenze: Krebsregister Niedersachsen, Obergrenze: Krebsregister Hamburg). Diese Werte multipliziert der pU jeweils mit der deutschen Bevölkerung von 83 237 124 Personen gemäß der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts für den Stichtag 31.12.2021 [6].

Auf diese Weise schätzt der pU eine Spanne von 3371 bis 4453 Patientinnen und Patienten, die jährlich an einem DLBCL erkranken.

Schritt 2: Erwachsene mit DLBCL

Aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 entnimmt der pU, dass 30 830 von 30 948 aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patientinnen und Patienten mit einer Hauptdiagnose nach ICD-10-Code C83.3 (DLBCL) mindestens 18 Jahre alt waren [7]. Demnach geht er davon aus, dass 99,6 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 erwachsen sind.

Ausgehend von den Anzahlen aus dem vorherigen Schritt berechnet der pU eine Spanne von 3358 bis 4436 Erwachsenen mit DLBCL.

Schritte 3a: Patientinnen und Patienten, die nach Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Der Übersichtsarbeit von Li et al. [8] und der Leitlinie der britischen Gesellschaft für Hämatologie zur Behandlung der DLBCL [9] entnimmt der pU, dass 30 % bis 45 % der Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinientherapie mit Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) rezidivieren oder refraktär auf diese Therapie sind. Dieses Regime werde standardmäßig in der Erstlinientherapie für das DLBCL eingesetzt [10-12].

Der pU überträgt die Anteilsspanne auf die Anzahlen aus Schritt 2 und ermittelt so 1007 bis 1996 Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv oder refraktärer Erkrankung nach der Erstlinientherapie.

Schritt 3b: Berücksichtigung des Gesamtüberlebens

Um die Sterblichkeit während bzw. nach der Erstlinientherapie und vor Beginn einer Zweitlinientherapie zu berücksichtigen, zieht der pU näherungsweise das Gesamtüberleben aus einer Studie von Cunningham et al. [13] zur Dosisintensivierung von R-CHOP mit insgesamt 1080 zuvor unbehandelten Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Alter von 19 bis 88 Jahren heran. In den beiden Studienarmen mit unterschiedlichen R-CHOP-Behandlungsschemata betrug das Gesamtüberleben nach 2 Jahren 80,8 % bzw. 82,7 %.

Durch Multiplikation dieser Überlebensraten mit den Anzahlen aus Schritt 3a berechnet der pU eine Spanne von 814 bis 1651 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder gegenüber dieser refraktär sind, verweist der pU auf eine Übersichtsarbeit zum Einsatz chimärer Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen als Zweitlinientherapie für das DLBCL [14]. Darin findet sich unter anderem ein Therapiealgorithmus für die Zweitlinientherapie, in dem für Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung oder Rezidiv innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie ein Anteilswert von ca. 75 % genannt wird.

Unter Annahme dieses Anteils ermittelt der pU eine Spanne von 611 bis 1238 Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie.

Schritte 5a und b: Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zell-Therapie bzw. eine Hochdosistherapie infrage kommt oder nicht infrage kommt

Anschließend unterteilt der pU die Anzahl aus dem vorherigen Schritt danach, ob für die Patientinnen und Patienten eine CAR-T-Zell-Therapie bzw. eine Hochdosistherapie infrage kommt.

Dafür trifft er zunächst die Annahme, dass für einen Anteil von 70 % eine CAR-T-Zell-Therapie eine geeignete Behandlung darstellt; für einen Anteil von 30 % hingegen nicht [14]. Zusätzlich zieht der pU einen Anteilswert von 50 % für Patientinnen und Patienten heran, für die eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) infrage kommt [15-17]. Er geht davon aus, dass für sämtliche Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, gleichzeitig auch eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet ist.

Auf dieser Grundlage berechnet der pU

- in Schritt 5a eine Spanne von 427 bis 867 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet ist (70 % der Anzahlen aus Schritt 4), von denen
 - für 305 bis 619 eine Hochdosistherapie geeignet ist (50 % der Anzahlen aus Schritt 4) und
 - für 122 bis 248 eine Hochdosistherapie nicht geeignet ist (70 % – 50 % = 20 % der Anzahlen aus Schritt 4) und
- in Schritt 5b eine Spanne von 183 bis 371 Patientinnen und Patienten, für die weder eine CAR-T-Zell-Therapie noch eine Hochdosistherapie geeignet ist (30 % der Anzahlen aus Schritt 4).

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV

Im letzten Schritt veranschlagt der pU einen berechneten GKV-Anteil von 88,1 % [6,18]. Von diesem ausgehend berechnet der pU, dass insgesamt 538 bis 1090 der Patientinnen und Patienten aus den Schritten 5a und 5b gesetzlich versichert sind.

Als GKV-Zielpopulation betrachtet der pU ausschließlich die Patientinnen und Patienten, für die seiner Berechnung zufolge eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommt. Diese Gruppe umfasst auf Basis der Anzahlen aus Schritt 5a eine Spanne von 376 bis 763 Patientinnen und Patienten. Gemäß den vom pU angesetzten Anteilen ist davon für 269 bis 545 Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie geeignet (Fragestellung 1) und für 108 bis 218 Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht geeignet (Fragestellung 2).

Die aus der Berechnung des pU ebenfalls resultierenden 161 bis 327 Patientinnen und Patienten, für die weder eine CAR-T-Zell-Therapie noch eine Hochdosistherapie geeignet ist (auf Grundlage der Anzahlen aus Schritt 5b), betrachtet der pU hingegen nicht als Teil der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die Angabe zur Anzahl in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die ausschlaggebenden Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund der Angaben aus einem früheren Verfahren.

Zu Schritt 1: Inzidenz der DLBCL

Die vom pU ermittelte jährliche Inzidenz des DLBCL ist unterschätzt. Dies resultiert vor allem daraus, dass der pU für die Berechnung altersstandardisierte (alte Europastandardbevölkerung) Raten pro 100 000 Personen heranzieht. Die alte Europastandardbevölkerung (folgendem Papier zur Revision der alten Standardbevölkerung zu entnehmen: [19]) weist deutlich höhere Anteile in jüngeren Altersgruppen bzw. deutlich geringere Anteile in älteren Altersgruppen auf als die aktuelle Bevölkerung in Deutschland [20]. Durch die Altersverteilung der DLBCL-Neuerkrankungen (Aufreten eher bei älteren Personen), ist davon auszugehen, dass sich dieser Unterschied in den Gesamtinzidenzraten niederschlägt. Dies ist auch daran zu erkennen, dass die rohen Inzidenzraten gemäß den Daten der 4 vom pU herangezogenen Krebsregister höher liegen als die altersstandardisierten Inzidenzraten [2-5].

Während der pU von einer jährlichen Inzidenz der DLBCL (ICD-10 C83.3) in Höhe von 3371 bis 4453 Neuerkrankungen ausgeht, wurde in den früheren Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus den Jahren 2022 bzw. 2023 vom Hersteller dieses Wirkstoffs auf Grundlage einer Anfrage an das Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut bereits eine Anzahl von 6697 Neuerkrankungen mit DLBCL (ICD-10 C83.3) im Jahr 2017 ausgewiesen [21,22].

Des Weiteren resultiert Unsicherheit daraus, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit auch Patientinnen und Patienten mit HGBL umfasst. Der pU nimmt keine separate Berechnung der Patientenzahl mit HGBL vor, sondern stützt sich ausschließlich auf die Fallzahl der ICD-10-Codierung C83.3 (DLBCL). Einerseits ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der zu berücksichtigenden HGBL unter der ICD-10-Codierung C83.3 erfasst wurden. Andererseits wurden in der Revision der 4. Auflage 2016 der Klassifikation lymphatischer Neoplasien der World Health Organization (WHO) das HGBL mit MYC und BCL2- und /oder BCL6-Rearrangement als neue provisorische Entität eingeführt [23]. Auch in der 5. Auflage 2022 ebenjener Klassifikation findet sich eine eigenständige Kategorie (DLBCL / HGBL mit MYC und BCL2-Rearrangements) für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten [24]. Vor diesem Hintergrund bleibt letztlich unklar, inwiefern Patientinnen und Patienten mit HGBL von der ICD-10-Codierung C83.3 miterfasst werden.

Zu den Schritten 3a und 3b: Patientinnen und Patienten die nach Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und Berücksichtigung des Gesamtüberlebens

Die vom pU für Schritt 3a ermittelte Spanne ist mit Unsicherheit behaftet, da es unklar ist, auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben aus den verwendeten Quellen [8,9] beruhen. Infolgedessen ist auch fraglich, ob der Einbezug des Gesamtüberlebens in Schritt 3b sinnvoll ist, da dieses bereits in die Anteile in Schritt 3a eingeflossen sein könnte.

Zu den Schritten 4, 5a und 5b: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie und davon diejenigen, für die eine CAR-T-Zell-Therapie bzw. eine Hochdosistherapie infrage kommt oder nicht infrage kommt

Aus den vom pU vorgelegten Publikationen [14-17] geht nicht hervor, auf welche Datengrundlage die in den Schritten 4, 5a und 5b herangezogenen Anteilswerte jeweils zurückgehen. Dies führt zu Unsicherheit bezüglich der Anzahl und Aufteilung der Patientinnen und Patienten.

Zur abschließenden Bestimmung der GKV-Zielpopulation durch den pU (siehe Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV)

Abschließend betrachtet der pU nur diejenigen Patientinnen und Patienten als Teil der Zielpopulation, für die gemäß eines in der Übersichtsarbeit von Westin und Sehn [14] genannten Anteils von 70 % eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet ist (Patientinnen und Patienten aus Schritt 5a). Die Zielpopulation umfasst laut Fachinformation [1] allerdings sämtliche Erwachsene mit DLBCL und HGBl, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind. Diese Zielpopulation entspricht denjenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß der Zulassung eine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel infrage kommt. Der vom pU angesetzte Anteil von 70 % führt daher zur Unterschätzung dieser Zielpopulation.

Einordnung unter Berücksichtigung der Angaben aus einem früheren Verfahren

Vergleichbare Angaben zu den Patientenzahlen liegen bislang nur aus einem Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel vor, zu dem kürzlich die zugehörige Dossierbewertung veröffentlicht wurde [22,25]. Darin wurde auf Grundlage der Angaben des Herstellers für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 1605 bis 2260 Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBl ausgewiesen, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Diese Angabe, die als unsicher bewertet wurde [25], liegt deutlich höher als die im vorliegenden Dossier ermittelte Spanne von 376 bis 763 Patientinnen und Patienten.

Die Unterschiede zwischen den Anzahlen aus den beiden Verfahren ergeben sich im Wesentlichen aus

- einer deutlich höheren Inzidenzschätzung im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel (8571 Patientinnen und Patienten vs. 3371 bis 4453 im vorliegenden Dossier),
- der Berücksichtigung des Gesamtüberlebens in Schritt 3b der vorliegenden Berechnung, die im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel nicht stattfand und

- der Beschränkung des pU auf die Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit CAR-T-Zellen infrage kommt (siehe Schritt 6 der vorliegenden Berechnung).

Angesichts der deutlichen Unterschätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Dossier stellt die Spanne von 376 bis 763 Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 1 im Abschnitt II 1.3.5) keine bessere Annäherung an die GKV-Zielpopulation dar als die Angabe aus dem Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel [22,25].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Dem pU zufolge ergibt sich aus einer linearen Extrapolation der altersstandardisierten Inzidenzraten, ausgehend von den Daten der Krebsregister Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen und Hamburg aus den letzten Jahren [2-5], unter Einbezug der Bevölkerungszahl gemäß der Variante G2-L2-W2 („Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos“) der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts [26] ein moderater Anstieg der DLBCL-Inzidenz in den nächsten Jahren. Der pU geht von einem Anstieg der Fallzahl von 4603 Neuerkrankungen im Jahr 2024 auf 4927 Neuerkrankungen im Jahr 2028 aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, davon:	376–763	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen eine Unterschätzung dar. Dies ergibt sich insbesondere aus <ul style="list-style-type: none"> ▪ der Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz mit DLBCL und HGBl und ▪ einer Einschränkung der Zielpopulation, die über das in der Fachinformation [1] genannte Anwendungsgebiet hinausgeht.
	Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b (Fragestellung 1)	269–545	
	Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^c (Fragestellung 2)	108–218	
<p>a. Angaben des pU b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und dass sie nach einer Erstlinien-Immunitherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGBl: hochmalignes B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Erwachsene mit DLBCL und HGBl, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt (Fragestellung 1):
 - Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
- Erwachsene mit DLBCL und HGBl, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2):
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)
 - Tafasitamab + Lenalidomid

Mit Bezug auf Fragestellung 1 macht der pU im Dossier ausschließlich Angaben zu den Kosten der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgehend von einer autoSZT. In einem zusätzlich eingereichten Dokument [27] macht der pU außerdem Angaben zu den Kosten ausgehend von einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT).

Der pU macht über die benannten Therapien hinaus im Dossier Angaben zu den Kosten von Lisocabtagen maraleucel. Diese werden in der vorliegenden Bewertung nicht kommentiert.

II 2.1 Behandlungsdauer

Für Axicabtagen-Ciloleucel geht der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation von einer Behandlung in Form einer Einzeldosis zur Infusion aus [1].

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid entsprechen den Fachinformationen von Polatuzumab und Tafasitamab [28,29]. Für Tafasitamab + Lenalidomid beziehen sich die Angaben des pU auf das 1. Behandlungsjahr, in dem die Kombinationstherapie stattfindet. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation von Tafasitamab [29] eine abweichende Anzahl der Zyklen zugrunde gelegt werden kann.

Für die autoSZT nimmt der pU an, dass der Patientin bzw. dem Patienten 1-malig zuvor entnommene hämatopoetische Stammzellen reinfundiert werden. Bei der alloSZT trifft der pU auch diese Annahme zur 1-maligen Gabe. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Axicabtagen-Ciloleucel entspricht der Fachinformation [1].

Für Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch pro Behandlungstag den Fachinformationen [1,28,29]. Die Verbräuche von Polatuzumab und Tafasitamab richten sich in den betrachteten Kombinationstherapien nach dem Körpergewicht; die Verbräuche von Bendamustin und Rituximab richten sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientin bzw. des Patienten [28,29]. Für seine Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [30] zugrunde. Die Körperoberfläche ermittelt er mithilfe der DuBois-Formel (Ergebnis: 1,91 m²). Es ist jedoch auf den folgenden Aspekt hinzuweisen:

- Bei Bendamustin berücksichtigt der pU in seiner Berechnung nicht den Verwurf, der zum Ende der 6 Behandlungszyklen von Pola-BR aus dem nicht benötigten Rest der von ihm angesetzten Packungen resultiert.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Axicabtagen-Ciloleucel entspricht der vom pU angegebene Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023. Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [31] hat die Leistung „Gabe von chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2023 ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Axicabtagen-Ciloleucel vereinbart werden kann.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben ebenfalls korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023 wieder.

Die Diagnosis Related Groups (DRG) und Zusatzentgelte, die der pU in der Kostenberechnung zur Stammzelltransplantation einbezieht, sind in der folgenden Tabelle 2 enthalten.

Tabelle 2: Auswahl der DRGs und Zusatzentgelte durch den pU für die Kostenberechnung der Stammzelltransplantation

Bestandteile der Therapie	autoSZT ^a	alloSZT ^a
Stammzell-entnahme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG A42A „Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre“ kombiniert mit ZE163^b (Obergrenze) ▪ DRG A42C „Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation“ kombiniert mit ZE162^c (Untergrenze) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG Z42Z^d „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ (Untergrenze) ▪ ZE2023-35.01^d „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: Inland“ ▪ ZE2023-35.02^d „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: europäisches Ausland“ ▪ ZE2023-35.03^d „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: europäisches Ausland“ (Obergrenze)
Stammzell-transfusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG A15B „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter < 18 Jahre oder bestimmte Entnahme oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588 / 552 / 552 Aufwandspunkte“ kombiniert mit ZE163^b (Obergrenze) ▪ DRG A15C „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter > 17 Jahre, ohne bestimmte Entnahme oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 392 / 368 / 368 Aufwandspunkte“ kombiniert mit ZE163^b (Untergrenze) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG A04B „Knochenmarktranspl. / Stammzelltransf., allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe best. Stammzellen od. Alt. < 18 J., mit best. Entnahme od. Stammzellboost od. intensivmed. Komplexbeh. > 2058 / - / - P.“ kombiniert mit ZE162^c (Obergrenze) ▪ DRG A04C „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, < 18 J. od. GVHD Grad III/IV od. auß. b. Plasmozytom, mit Gabe best. Stammz. od. GVHD III/IV od. HLA-versch., mit best. Entn. od. SZ-Boost od. m. intensivm. Komplexbeh. > 1764 / 1932 / 2760 P.“ kombiniert mit ZE163^b ▪ DRG A04D „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern“ ohne Zusatzentgelt ▪ DRG A04E „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom“ kombiniert mit ZE163^b (Untergrenze)
<p>a. Für die Berechnung bzw. Bestimmung der Entgelte zieht der pU, die Angaben aus dem Fallpauschalenkatalog Version 2023 des InEK heran [32], mit Ausnahme bei den Entgelten für die Stammzellentnahme bei der alloSZT.</p> <p>b. ZE163: „Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (DRG-Tabelle 1)“</p> <p>c. ZE162: „Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (DRG-Tabelle 2)“</p> <p>d. Für die Kosten greift der pU auf das mit der Charité Berlin krankenhausindividuell vereinbarte Entgelt zurück (Stand laut pU: 19.01.2023).</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CC: Komplikationen oder Komorbiditäten; DRG: Diagnosis Related Group; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZE: Zusatzentgelt</p>		

Die DRG-Erlöse berechnet der pU mittels der Formel (Bundesbasisfallwert 2023 × DRG-Bewertungsrelation) + (Pflegeentgeltwert × Pflegebewertungsrelation pro Tag × mittlere Verweildauer) anhand der zugehörigen Angaben aus dem Fallpauschalenkatalog Version 2023 des InEK [32], einem Bundesbasisfallwert in Höhe von 4000,71 € [33] und einem Pflegeentgeltwert in Höhe von 230 € [34]. Auch für die Zusatzentgelte ZE162 und ZE163 greift der pU auf die Beträge im genannten Fallpauschalenkatalog zurück [32]. Für die Stammzellentnahme im Rahmen der alloSZT berücksichtigt der pU das mit der Charité Berlin vereinbarte krankenhausindividuelle Entgelt. Dies gilt ebenso für die berücksichtigten Zusatzentgelte für den Stammzellenfremdbezug. Die jeweiligen Entgelte entsprechen dem aktuell abrufbaren Entgelttarif [35].

Der pU berechnet für die autoSZT bzw. die alloSZT die folgenden Kostenspannen:

- autoSZT
 - Untergrenze (bestehend aus der Summe der DRG-Erlöse A15C [kombiniert mit ZE163] und A42C [kombiniert mit ZE162]): 32 170,84 €
 - Obergrenze (bestehend aus der Summe der DRG-Erlöse A15B [kombiniert mit ZE163] und A42A [kombiniert mit ZE163]): 61 082,93 €
- alloSZT
 - Untergrenze (bestehend aus der Summe der DRG-Erlöse A04E [kombiniert mit ZE163] und DRG- Z42Z): 55 092,93 €
 - Obergrenze (bestehend aus der Summe des DRG-Erlöses A04B [kombiniert mit ZE162] und des ZE2023-35.03): 159 584,06 €

Es ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

- Der pU beschreibt nicht auf welcher Grundlage (z. B. Hauptdiagnose und Operationen und Prozedurenschlüssel) er die genannten DRG-Codes ausgewählt hat.
- Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen.
- Für die im Rahmen der autoSZT und der alloSZT angesetzten DRG-Codes ist es fraglich, ob die Induktionstherapie mit MINE darin abgebildet wird.
- Für die Stammzellentnahme bei einem Fremdspender bzw. einen Fremdbezug von Stammzellen im Rahmen der alloSZT veranschlagt der pU krankenhausindividuelle Entgelte, die je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zu Axicabtagen-Ciloleucel

Der pU macht Angaben zu der gemäß Fachinformation [1] zu verabreichenden intravenösen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit Cyclophosphamid und Fludarabin vor der Infusion der CAR-T-Zellen. Dies ist für den Fall einer ambulanten Durchführung der LDC nachvollziehbar.

Für den Verbrauch von Cyclophosphamid und Fludarabin legt der pU die durchschnittliche KOF von 1,91 m² zugrunde (siehe dazu Abschnitt II 2.2). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023 wieder. Er berücksichtigt allerdings nicht den Verwurf, der sich zum Ende der LDC aus dem nicht benötigten Rest der von ihm angesetzten Packungen ergibt. Dies führt zu einer Unterschätzung der Kosten für die LDC. Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) setzt der pU ebenfalls nicht an.

Die vom pU aufgrund der LDC ebenfalls berechneten Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].

Zusätzlich berücksichtigt der pU ambulante Kosten für das gemäß der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [1] notwendige Screening auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus und das humane Immundefizienzvirus. Dies ist bei einer ambulanten Durchführung des Screenings nachvollziehbar.

Im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel können weitere Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung über DRG-Erlöse abgerechnet werden. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Es kann zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausesindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden. Dieses wird vom pU nicht angesetzt.

Zu Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid

Für die Kombinationstherapien Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab sowie Tafasitamab + Lenalidomid setzt der pU unter anderem Kosten für Testungen auf Hepatitis-B gemäß EBM an. Auf Grundlage der Fachinformationen von Rituximab [38] und Lenalidomid [39] ist dieses Vorgehen nachvollziehbar. Zusätzlich setzt der pU für die kombinierte Anwendung von Polatumumab Vedotin und Rituximab Kosten für die gemäß

Fachinformationen [28,38] notwendige Prämedikation mit einem Antihistaminikum und einem Antipyretikum an. Auch diese sind weitgehend nachvollziehbar.

Dennoch könnten sowohl für Pola-BR als auch für Tafasitamab + Lenalidomid weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, z. B. für die Infusionstherapien gemäß EBM.

Der pU veranschlagt bei beiden Kombinationstherapien Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten, einschließlich der Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und deren Bewertung, findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Axicabtagen-Ciloleucel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 283 300,64 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhausespezifisches NUB-Entgelt vereinbart werden. Die vom pU unter den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angesetzten Kosten für die LDC sind unterschätzt. Es könnten außerdem bei einer ambulanten Durchführung der LDC weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden (z. B. für die Infusionstherapie gemäß EBM). Es fallen außerdem weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel an. Die Angabe des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe, die aus der LDC resultieren, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].

Die tatsächlichen Kosten der autoSZT und der alloSZT können von den Angaben des pU abweichen, weil

- die DRG-Erlöse je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht oder ggf. erfolgter Beatmungstunden abweichen können,
- für die im Rahmen der autoSZT und der alloSZT angesetzten DRG-Codes fraglich ist, ob die Induktionstherapie mit MINE davon abgebildet wird und
- der pU für die Stammzellentnahme bei einem Fremdspender bzw. einen Fremdbezug von Stammzellen im Rahmen der alloSZT krankenhausespezifische Entgelte veranschlagt, die je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können.

Mit Blick auf die Kombinationstherapien Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid ergibt sich die folgende Bewertung:

- Die Arzneimittelkosten von Pola-BR sind in der Größenordnung plausibel, trotz der fehlenden Berücksichtigung des Verwurfs von Bendamustin (siehe Abschnitt II 2.3).
Die Arzneimittelkosten von Tafasitamab + Lenalidomid sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel, könnten aber auf Grundlage einer abweichenden Behandlungsdauer gemäß Fachinformation von Tafasitamab [29] auch abweichen.
- Es fallen jeweils weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht ansetzt – z. B. für die Infusionstherapie gemäß EBM.
- Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahres-therapiekosten in € ^b	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist	282 000,00	700,64	600,00	283 300,64	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhauses-individuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, ausgehend von einer ambulanten Durchführung der LDC, unterschätzt. Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können unter der Annahme einer ambulanten Durchführung der LDC je nach Höhe des Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahres-therapiekosten in € ^b	Kommentar
Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation ^c bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^d (Fragestellung 1)	keine Angabe			<ul style="list-style-type: none"> ▪ autoSZT: 32 170,84–61 082,93 	<p>Die tatsächlichen Kosten könnten von den Angaben des pU abweichen, weil</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die DRG-Erlöse je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht oder ggf. erfolgter Beatmungstunden abweichen können, ▪ für die im Rahmen der autoSZT und der alloSZT angesetzten DRG-Codes fraglich ist, ob die Induktionstherapie mit MINE darin abgebildet wird und ▪ der pU für die Stammzellentnahme im Rahmen der alloSZT krankenhausesindividuelle Entgelte veranschlagt, die je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können.
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ alloSZT: 55 092,93–159 584,06 	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahres-therapiekosten in € ^b	Kommentar
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von	Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach	–				Die Arzneimittelkosten von Pola-BR sind in der Größenordnung plausibel, diejenigen von Tafasitamab + Lenalidomid sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Sie können auf Grundlage einer variierenden Behandlungsdauer gemäß Fachinformation von Tafasitamab [29] auch abweichen. Es können jeweils weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden (z. B. für die Infusionstherapien gemäß EBM). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des Zuschlags je Zubereitung abweichen [36,37].
Pola-BR ^e	Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder auf diese refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^f (Fragestellung 2)	90 375,88	50,41–51,35	2400,00	92 826,29– 92 827,23	
Tafasitamab + Lenalidomid ^e		98 294,67	106,40	3300,00	101 701,07	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahres-therapiekosten in € ^b	Kommentar
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellung 2) sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Angaben des pU</p> <p>c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommen.</p> <p>e. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher wird eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht erachtet.</p> <p>f. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und dass sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; LDC: Lymphozytendepletion; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: World Health Organization</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht von einem rein stationären Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel aus. Er weist auf Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [1] hin und darauf, dass auch die Kontraindikationen der Chemotherapie zur LDC zu berücksichtigen sind. Dem pU zufolge liegen jedoch keine Angaben zu relativen Patientenanteilen hinsichtlich dieser Kontraindikationen vor. Außerdem seien Therapieabbrüche nicht zutreffend, da die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel mittels Einmalgabe erfolgt.

Laut pU ist davon auszugehen, dass nicht die gesamte Zielpopulation mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wird. Er macht jedoch keine konkrete Angabe zum erwarteten Versorgungsanteil.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Kite Pharma. Fachinformation Yescarta Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). 2022.
2. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankabfrage Krebsinzidenz im Zeitverlauf - C.83.3 Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus) [online]. 2022. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>.
3. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage Krebsinzidenz im Zeitverlauf - C.83.3 Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus) [online]. 2022. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>.
4. Bremer Krebsregister. Datenbankabfrage Krebsinzidenz im Zeitverlauf - C.83.3 Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus) [online]. 2022. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/timeline>.
5. Hamburgisches Krebsregister. Datenbankabfrage Krebsinzidenz im Zeitverlauf - C.83.3 Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus) [online]. 2022. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/timeline/>.
6. Destatis. Bevölkerungsstand 31.12.2021 [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>.
7. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2021 [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/inhalt.html;jsessionid=292520A3269DF90D32ED544DC094909E.live732>.
8. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. Pathology 2018; 50(1): 74-87.
9. Chaganti S, Illidge T, Barrington S et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016; 174(1): 43-56.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0 [online]. 2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf.
12. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v116-125. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv304>.
13. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. Lancet 2013; 381(9880): 1817-1826.
14. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? Blood 2022; 139(18): 2737-2746. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2022015789>.
15. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book 2011; 2011(1): 498-505.
16. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Br J Haematol 2018; 182(5): 633-643.
17. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2021; 384(9): 842-858.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
19. Eurostat. Revision of the European Standard Population; Report of Eurostat's task force [online]. 2013 [Zugriff: 03.08.2023]. URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF.pdf/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f?t=1414782757000>.
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 03.08.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1691068660732#abreadcrumb>.
21. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/#dossier>.

22. Bristol Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 07.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/#dossier>.
23. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20): 2375-2390. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
24. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBl, PMBCL und FL3B je nach 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 07.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6691/2023-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf.
26. Destatis. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung G2-L2-W2 (Basis 31.12.2018) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html;jsessionid=41368ACA7CA0893854F3420B83FBFDD7.live741>.
27. Gilead Sciences. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023.
28. Roche Pharma. Fachinformation Polivy. 2022.
29. Incyte. MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionsösung [online]. 2023 [Zugriff: 31.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
31. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 08.03.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf.

32. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes [online]. 2023 [Zugriff: 31.07.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/12313/file/Fallpauschalenkatalog_2023_20221124.pdf.
33. Spitzenverband GKV. Bundesbasisfallwert (BBFW) [online]. 2023. URL: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp>.
34. Aok. Verhandlung des Pflegebudgets [online]. 2023. URL: <https://www.aok.de/gp/verwaltung/budgetverhandlungen/somatische-krankenhaeuser/verhandlung-des-pflegebudgets>.
35. Charité Universitätsmedizin Berlin. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPfIV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG / § 8 BPfIV [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
37. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
38. Roche Pharma. MabThera i.v. 2022.
39. Bristol Myers Squibb. REVLIMID Hartkapseln: Fachinformation [online]. 2023 [Zugriff: 02.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.