

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie ZUMA-5, der Beobachtungsstudie SCHOLAR-5 und des indirekten Vergleichs ZUMA-5 vs. SCHOLAR-5	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DHAP	Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EU	Europäische Union
FAS	Full-Analysis-Set
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
FM	Fludarabin, Mitoxantron
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HR	Hazard Ratio
IAS	Inferential-Analysis-Set
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision)
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison
MZL	Marginalzonen-Lymphom
NE	Nicht erreicht
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Obi	Obinutuzumab
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
POD24	Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months)
PZN	Pharmazentralnummer
R	Rituximab
r/r	Rezidiert oder refraktär
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAS	Safety-Analysis-Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende UE
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel
TTNT	Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Treatment)
UE	Unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Axicabtagen-Ciloleucel
Handelsname:	Yescarta®
ATC-Code:	L01XL03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	38650
Pharmazentralnummer (PZN)	16230191
ICD-10-GM-Code	C82.0–C82.3 (Follikuläres Lymphom Grad I-IIIa)
Alpha-ID	I116042, I116043, I116044, I116045
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems); PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.	21. Juni 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. FL: Follikuläres Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.	23. August 2018
Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemotherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.	14. Oktober 2022
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); r/r: rezidiviert oder refraktär	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes
<p>Hinweis: Die im Schreiben vom 01. Juni 2023 kommunizierte Änderung der zVT hat aus Sicht von Gilead keine Auswirkungen auf das bestehende Dossier.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>FL: Follikuläres Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; r/r: rezidiert oder refraktär</p>		

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

Der Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Jedoch hat Axi-Cel eine Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro innerhalb von zwölf Kalendermonaten überschritten, sodass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, Nachweise insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen.

Im Beratungsgespräch am 10. März 2023 (Vorgangsnummer 2022-B-342) wurde die folgende zVT erteilt:

„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes“.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der G-BA weist darauf hin, dass im Rahmen einer klinischen Studie für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet werden:

- Bendamustin+Rituximab (R)/Obinutuzumab (Obi),
- CHOP+R/Obi,
- CVP+R/Obi,
- FCM+R/Obi,
- Chorambucil+R,
- Cyclophosphamid+R,
- FM+Rituximab/Obi,
- ICE+Rituximab/Obi,
- MCP+Rituximab/Obi,
- DHAP+Rituximab/Obi,
- Lenalidomid+R,
- Rituximab-Monotherapie,
- [90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab tiuxetan,
- allogene Stammzelltransplantation (alloSZT; im Anschluss an eine Remissionsinduktion).

Bei Ansprechen auf eine Kombinationstherapie aus Chemotherapie mit R bzw. Obi soll eine Erhaltungstherapie mit R bzw. Obi angeboten werden.

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird prinzipiell gefolgt. Zudem kommen als weitere potenzielle zVT-Optionen im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie die Wirkstoffe Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) infrage, die ebenfalls für die Dritt- und Folgelinien zugelassen sind und von der aktuellen DGHO-Leitlinie empfohlen werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Nutzenbewertung wurden die Axi-Cel-Zulassungsstudie ZUMA-5 und die retrospektive Analyse SCHOLAR-5 herangezogen.

ZUMA-5 ist eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase 2-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) oder Marginalzonen-Lymphom (MZL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien untersucht. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Patienten mit FL relevant, nachdem sie drei oder mehr systemische Therapien erhalten hatten. Daher beschränkt sich die Darstellung im Folgenden auf diese Patientengruppe.

Für die Studie ZUMA-5 werden im vorliegenden Dossier drei verschiedene Analysesets dargestellt. Das Full-Analysis-Set (FAS) umfasst alle eingeschlossenen Patienten. Das Inferential-Analysis-Set (IAS) besteht aus allen eingeschlossenen Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, mit Axi-Cel behandelt wurden und die Möglichkeit hatten 36 Monate lang nachbeobachtet zu werden. Das Safety-Analysis-Set (SAS) umfasst alle Patienten, die mit Axi-Cel behandelt wurden.

Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Freigabe von Axi-Cel lag in der ZUMA-5 bei 12 Tagen (Spanne: 10-37 Tage) und die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Lieferung von Axi-Cel an das entsprechende Studienzentrum betrug 17 Tage (Spanne: 13-72 Tage). Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Infusion von Axi-Cel lag bei 27 Tagen (Spanne: 19-330 Tage).

Um die guten Ergebnisse der einarmigen Studie ZUMA-5 (siehe Tabelle 1-7) für die Nutzenbewertung einordnen zu können, wird im vorliegenden Dossier die derzeit bestmögliche vergleichende Evidenz anhand eines indirekten Vergleichs mit Versorgungsdaten aus der Beobachtungsstudie SCHOLAR-5 dargestellt (siehe Tabelle 1-7). Für die Nutzenbewertung ist zusätzlich Evidenz im direkten Vergleich zu den derzeit im Versorgungsalltag angewandten Interventionen von großem Interesse, daher wird momentan, trotz der schwierigen Ausgangslage (seltene Erkrankung, keine Standardtherapie), eine Phase 3-Studie (ZUMA-22) als direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt. In die Studie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingeschlossen sind Patienten ab der zweiten Therapielinie, Ergebnisse liegen allerdings noch keine vor.

SCHOLAR-5 ist eine retrospektive, real-world Analyse auf Basis von Patientenakten, in der Patienten entsprechend den Einschlusskriterien der Studie ZUMA-5 eingeschlossen wurden. Um der relevanten Population für die Nutzenbewertung zu entsprechen, wurden davon letztlich 82 Patienten mit FL nach drei oder mehr systemischen Therapien in die Analyse aufgenommen und damit ein externer Kontrollarm für den Interventionsarm der Studie ZUMA-5 gebildet. Mittels Propensity-Scores wurden die Patientenzahlen für diesen Behandlungsarm der SCHOLAR-5 entsprechend dem IAS bzw. FAS aus der ZUMA-5 gewichtet. Damit sollen Unterschiede in der Verteilung relevanter Patientencharakteristika bestmöglich aufgehoben werden. Als Sensitivitätsanalyse wird zusätzlich der ungewichtete Kontrollarm der SCHOLAR-5 analysiert. Details zur SCHOLAR-5 und dem indirekten Vergleich mit ZUMA-5 befinden sich in Modul 4 in den Abschnitten 4.2.5.6 und 4.3.2.3.2.

Die Studienpopulationen der Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 decken die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllen deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Die Therapien, die die Patienten in beiden Studien zuvor erhalten hatten, entsprechen den in den deutschen Leitlinien empfohlenen Therapien in der Erstlinie und im Rezidiv. Auch die in der 4L+ in der SCHOLAR-5 eingesetzten Therapien sind repräsentativ für die deutsche Versorgung in den späteren Therapielinien beim FL.

In der Tabelle 1-7 sind die Ergebnisse der beiden Studien sowie des indirekten Vergleichs dargestellt. In der Studie SCHOLAR-5 wurden Daten zum Gesamtüberleben (OS), zum Überleben ohne Verschlechterung der Erkrankung (Progression-Free Survival, PFS), zum Ansprechen (Objektive Ansprechrates [Objective Response Rate, ORR]), zum vollständigen Ansprechen (Complete Response, CR) sowie zur Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) und zur Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Treatment, TTNT) erhoben, weshalb ein Vergleich für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität erfolgen kann. Basierend auf den Ergebnissen dieses indirekten Vergleichs lassen sich in der Gesamtschau unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie ZUMA-5, der Beobachtungsstudie SCHOLAR-5 und des indirekten Vergleichs ZUMA-5 vs. SCHOLAR-5

Endpunkt	ZUMA-5		SCHOLAR-5		Vergleich ZUMA-5 vs. SCHOLAR-5	Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt)
IAS						
	N	Median Monate [95%-KI]	N	Median Monate [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
OS ^a	55	NE [NE; NE]	54	28,59 [12,26; NE]	0,40 [0,21; 0,75] 0,0048	Erheblicher Zusatznutzen
PFS ^a	55	39,59 [18,96; NE]	36	3,88 [1,74; 12,99]	0,21 [0,12; 0,36] <0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
DOR ^a	53	38,64 [17,97; NE]	15	12,94 [5,19; NE]	0,29 [0,17; 0,51] <0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
TTNT ^a	55	NE [22,77; NE]	54	15,28 [5,95; NE]	0,58 [0,33; 1,02] 0,0568	Kein Zusatznutzen
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	
ORR ^a	55	53 (96,4)	54	21 (39,6)	40,36 [8,35; 195,12] <0,001	Erheblicher Zusatznutzen
CR ^a	55	43 (78,2)	54	11 (20,4)	13,98 [5,36; 36,50] <0,001	Erheblicher Zusatznutzen
FAS						
	N	Median Monate [95%-KI]	N	Median Monate [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert	
OS ^b	75	NE [NE; NE]	74	32,23 [12,53; NE]	0,36 [0,20; 0,64] <0,001	Erheblicher Zusatznutzen
OS - Infusion als Startzeitpunkt ^b	73	NE [NE; NE]	74	32,23 [12,53; NE]	0,37 [0,21; 0,67] 0,0011	
OS (ungewichtet)	75	NE [NE; NE]	82	38,34 [22,80; NE]	0,42 [0,25; 0,72] 0,0018	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	ZUMA-5		SCHOLAR-5		Vergleich ZUMA-5 vs. SCHOLAR-5	Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt)
	N	n (%)	N	n (%)		
PFS ^b	75	40,21 [24,18; NE]	50	4,75 [2,22; 12,97]	0,18 [0,11; 0,30] <0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
PFS - Infusion als Startzeitpunkt ^b	73	39,59 [23,00; NE]	50	4,75 [2,22; 12,97]	0,20 [0,12; 0,33] <0,0001	
PFS (ungewichtet)	75	40,21 [24,18; NE]	82	8,67 [5,26; 13,11]	0,22 [0,14; 0,36] <0,0001	
DOR ^{b,c}	70	38,64 [22,70; NE]	22	12,96 [5,18; NE]	0,25 [0,15; 0,42] <0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
DOR (ungewichtet)	70	38,64 [22,70; NE]	41	10,45 [2,86; 12,81]	0,19 [0,11; 0,33] <0,0001	
TTNT ^b	75	NE [26,61; NE]	74	16,44 [5,97; NE]	0,55 [0,33; 0,93] 0,0245	Geringer Zusatznutzen
TTNT - Infusion als Startzeitpunkt ^b	73	NE [25,66; NE]	74	16,44 [5,97; NE]	0,58 [0,35; 0,98] 0,0403	
TTNT (ungewichtet)	75	NE [26,61; NE]	82	19,12 [9,07; NE]	0,60 [0,39; 0,94] 0,0257	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	
ORR ^b	75	70 (93,3)	74	31 (41,6)	19,63 [6,57; 58,64] <0,001	Erheblicher Zusatznutzen
ORR (ungewichtet)	75	70 (93,3)	82	41 (50,0)	14,00 [5,01; 39,09] <0,001	
CR ^b	75	58 (77,3)	74	16 (21,8)	12,21 [5,22; 28,55] <0,001	Erheblicher Zusatznutzen
CR (ungewichtet)	75	58 (77,3)	82	22 (26,8)	9,30 [4,42; 19,58] <0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	ZUMA-5		SCHOLAR-5	Vergleich ZUMA-5 vs. SCHOLAR-5	Ausmaß des Zusatznutzens (Anhaltspunkt)
SAS					
Gesamtrate UE	73	72 (99)	Nicht erhoben		Kein Zusatznutzen
Gesamtrate UE Grad ≥ 3	73	64 (88)			
Gesamtrate SUE	73	37 (51)			
<p>a: Die Patientenzahl der Studie SCHOLAR-5 ist gewichtet gemäß IAS. Für das IAS liegen keine ungewichteten Analysen vor.</p> <p>b: Die Patientenzahl der Studie SCHOLAR-5 ist gewichtet gemäß FAS.</p> <p>c: Die Ergebnisse der Hauptanalyse „DOR mit Leukapharese als Startzeitpunkt“ sind identisch mit denen der Sensitivitätsanalyse „DOR mit Infusion als Startzeitpunkt“, da in beiden Fällen die Zeit ab dem Ansprechen gewertet wird.</p> <p>CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; IAS: Inferential-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes UE; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Treatment); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>					

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

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

Das mediane OS war in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der ZUMA-5-Studie bei Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapielinien sowohl im IAS als auch im FAS bei einer medianen Beobachtungsdauer von 43,1 Monaten (IAS; ab Infusion) bzw. 41,7 Monaten (FAS; ab Leukapharese) noch nicht erreicht. Ein Großteil der Patienten war zum Zeitpunkt des Datenschnittes (31. März 2022) noch am Leben (71% der Patienten im IAS und 73% der Patienten im FAS).

Retrospektive Studien in der Indikation FL zeigten, dass das OS mit jedem Rezidiv zunehmend kürzer wird. Insbesondere ab der dritten Therapielinie stehen kaum noch wirksame Therapieoptionen zur Verfügung, mit denen ein längeres OS erreicht werden kann, sodass die Erkrankung weiter fortschreitet und letztendlich zum Tod führt. Die für sich genommenen Ergebnisse der ZUMA-5-Studie zeigen, dass die Einführung von Axi-Cel dazu beiträgt, diesen hohen therapeutischen Bedarf einer nahezu austherapierten unheilbaren malignen Erkrankung bei einer schwer zu behandelnden Patientenpopulation zu decken.

Die Einordnung der beobachteten Effekte und die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber anderen in der Versorgung eingesetzten Therapiemöglichkeiten ist anhand des indirekten Vergleichs zwischen den Ergebnissen der Studie ZUMA-5 und Versorgungsdaten aus der Beobachtungsstudie SCHOLAR-5 möglich. Es zeigt sich hier in beiden Analysesets und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sowohl für die primären Analysen als auch für die Sensitivitätsanalysen ein signifikanter Vorteil bezüglich des OS für die Behandlung mit Axi-Cel. Im Vergleich basierend auf dem IAS der ZUMA-5 ergibt sich ein Hazard Ratio (HR) von 0,40; [0,21; 0,75] und basierend auf dem FAS ein HR von 0,36; [0,20; 0,64].

Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos um 60% (IAS) bzw. 64% (FAS). Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt OS ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für Patienten mit onkologischen Erkrankungen stellt nach der Erstdiagnose die Nachricht über ein erneutes Auftreten bzw. einen Progress der Krankheit einen weiteren einschneidenden und psychisch belastenden Schritt in ihrem Krankheitsverlauf dar. Zu dieser Tumorprogression gehören eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, eine erhöhte psychische Belastung, die sich als Progredienzangst (reaktive und bewusst wahrgenommene Furcht vor dem weiteren Fortschreiten der Erkrankung) zeigen kann, sowie die Konsequenzen, die mit andauernden und/oder wiederkehrenden Therapien assoziiert sind. Folglich ist die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt. Eine Verzögerung der mit dieser Progression verbundenen Konsequenzen stellt einen wahrnehmbaren und sowohl klinisch relevanten als auch patientenrelevanten Nutzen dar. Ähnlich zum OS haben retrospektive Analysen gezeigt, dass das PFS mit jedem Rezidiv zunehmend kürzer wird.

In der nutzenbewertungsrelevanten Population der ZUMA-5-Studie betrug das mediane PFS im IAS 39,6 Monate und im FAS 40,2 Monate.

Der Endpunkt PFS wird als patientenrelevant betrachtet und wurde daher in den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 erhoben. Die Einordnung der beobachteten Effekte und die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber anderen in der Versorgung eingesetzten Therapiemöglichkeiten ist anhand des indirekten Vergleichs zwischen den Ergebnissen der Studie ZUMA-5 und Versorgungsdaten aus der Beobachtungsstudie SCHOLAR-5 möglich. Es zeigt sich hier in beiden Analysesets und sowohl für die primären Analysen als auch für die Sensitivitätsanalysen ein signifikanter Vorteil bezüglich des PFS für die Behandlung mit Axi-Cel. Im Vergleich basierend auf dem IAS der ZUMA-5 ergibt sich ein HR von 0,21; [0,12; 0,36] und basierend auf dem FAS ein HR von 0,18; [0,11; 0,30].

Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Das Ansprechen bzw. das Ausbleiben eines Ansprechens bei Patienten mit einem r/r FL hat einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf. Es besteht eine enge Verbindung zwischen dem Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie und der Progression. Das Ausbleiben eines Ansprechens bedeutet für FL-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die bereits mehrere Rezidive erlitten bzw. auf mehrere Therapien nicht angesprochen haben, das Scheitern eines weiteren Therapieversuchs und immer weniger

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verbleibende Therapieoptionen. Verschiedene Analysen zeigen zudem, dass das Ansprechen und die DOR mit jeder weiteren Therapielinie abnehmen. Ein CR dagegen, welches im Rahmen des primären Endpunktes ORR erhoben wurde, ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung.

Daher ist ein Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Zudem ist die Entscheidung über eine eventuell zu erfolgende weitere Behandlung des Patienten von der Art des Ansprechens auf die Therapie abhängig.

Demzufolge ist der Endpunkt ORR und insbesondere das Erreichen eines CR von hoher Patientenrelevanz. Insbesondere gilt dies im vorliegenden Fall des FL, welches als indolente Erkrankung meistens nicht kurativ behandelt wird sondern primär mit dem Therapieziel Remission. Das Erreichen dieses Therapieziels durch ein Ansprechen auf die gewählte Therapieoption ist für die Patienten daher von zentraler Bedeutung, speziell auch für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach mindestens drei systemischen Therapien.

Die DOR ist gleichbedeutend mit einer krankheitsfreien Zeitspanne ohne Anzeichen und Symptome der Erkrankung. In dieser Zeit muss der Patient sich weder einer erneuten Therapie mit den jeweiligen assoziierten Nebenwirkungen unterziehen, noch sind Krankenhausaufenthalte zur Behandlung erforderlich. Zudem bedeutet das Auftreten eines Rezidivs häufig die Rückkehr körperlicher Symptome und stellt eine psychische Belastung sowohl für den Patienten selbst als auch für dessen Angehörige dar. Der Endpunkt DOR wird daher als patientenrelevant betrachtet.

In der nutzenbewertungsrelevanten Population der ZUMA-5-Studie wurden in beiden Analysesets sehr hohe Ansprechraten (ORR) von über 90% erreicht (IAS: 96%, FAS: 93%), die zudem mit 38,6 Monaten (Median) lange aufrechterhalten werden konnten. In dem stark vorbehandelten Patientenkollektiv der ZUMA-5 lag der Anteil der Patienten mit CR im IAS bei 78% und im FAS bei 77%.

Der indirekte Vergleich zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Axi-Cel statistisch signifikant und um ein Vielfaches höher im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Studie SCHOLAR-5 ist. Das Odds Ratio (OR) für die Endpunkte ORR und CR liegt über die verschiedenen Analysen hinweg überwiegend im Bereich >10 und für den Endpunkt ORR sogar bei ungefähr 40, was einem dramatischen Effekt zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel entspricht. Auch die DOR ist unter der Therapie mit Axi-Cel statistisch signifikant um ein Vielfaches verlängert. Im Vergleich basierend auf dem IAS der ZUMA-5 ergibt sich ein HR von 0,29; [0,17; 0,51] und basierend auf dem FAS ein HR von 0,25; [0,15; 0,42].

Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Treatment, TTNT)

Die Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung stellt die klinisch direkt messbare Verzögerung der nächsten Therapielinie dar und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Ferner

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist die TTNT in der Regel mit einer Verlängerung des behandlungsfreien Intervalls verbunden. Der Beginn der nächsten Behandlung entspricht generell einem Wechsel der Therapie.

Dies geht für den Patienten mit neuen therapieassoziierten Nebenwirkungen und einer starken psychischen Belastung einher.

Der Endpunkt TTNT ist ein Maß für den Zeitraum in dem die Erkrankung erfolgreich mit Axi-Cel behandelt wird und erlaubt somit Aussagen darüber wie lange die Wirksamkeit aufrechterhalten wird. Ein anderer Grund für einen Therapiewechsel können Nebenwirkungen sein, die einen Abbruch der Therapie notwendig machen. Dies ist jedoch bei Axi-Cel aufgrund der einmaligen Infusion nicht möglich. Ein Therapiewechsel ist somit erst dann notwendig, wenn die Wirksamkeit nicht länger anhält. Da Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapien wie Axi-Cel auf eine langfristige Wirksamkeit nach einmaliger Gabe abzielen, ist der Endpunkt TTNT hier von besonderem Interesse.

Aus Sicht des Patienten stellt die Einleitung einer neuen Therapie somit ein Versagen der aktuellen Behandlung dar. Die Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie kann sich einerseits durch ein fehlendes Ansprechen des Patienten oder einen Progress ergeben, der mit einer Verschlechterung der Symptomatik einhergeht. Auch eine Transformation der Erkrankung in ein aggressiveres Lymphom führt zu einem Wechsel der Therapie. Somit bedeutet eine längere TTNT für den Patienten, dass seine Erkrankung stabil ist. Dies ist insbesondere im Kontext einer bisher in den meisten Fällen nicht heilbaren Erkrankung wie dem FL von hoher Patientenrelevanz.

In der nutzenbewertungsrelevanten Population der ZUMA-5-Studie wurde die mediane TTNT sowohl im IAS als auch im FAS bei einer medianen Beobachtungsdauer von 44,1 Monaten (IAS) bzw. 41,3 Monaten (FAS) noch nicht erreicht.

Der Endpunkt TTNT wird als patientenrelevant betrachtet und wurde daher in den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 erhoben. Basierend auf dem indirekten Vergleich ergibt sich für das IAS kein statistisch signifikanter Vorteil (HR: 0,58; [0,33; 1,02]; p-Wert: 0,0568); für das FAS ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der ZUMA-5 mit einem HR von 0,58; [0,35; 0,98]..

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung eines UE ist dabei abhängig von seiner Schwere, Häufigkeit, Reversibilität und dem bestehenden Nebenwirkungsmanagement.

Nach der Axi-Cel-Infusion traten bei fast allen behandelten Patienten (99%) UE auf. Es wurden bei 88% der behandelten Patienten UE von Grad ≥ 3 und bei 51% der Patienten schwerwiegende UE (SUE) berichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der einmaligen Infusion von Axi-Cel können keine Therapieabbrüche aufgrund eines UE auftreten.

Das in der Studie ZUMA-5 beobachtete Sicherheitsprofil der Behandlung mit Axi-Cel entspricht den mit einer Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen. Zu den charakteristischen UE gehören insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) sowie neurologische Ereignisse.

Innerhalb der nutzenbewertungsrelevanten Population der ZUMA-5-Studie traten CRS bei 78% der behandelten Patienten auf. Diese waren zu 7% von Grad ≥ 3 . Bei 11% der behandelten Patienten traten CRS in Form von SUE auf. Neurologische Ereignisse traten bei 56% der behandelten Patienten auf. Diese waren zu 15% von Grad ≥ 3 . Bei 18% der behandelten Patienten traten neurologische Ereignisse in Form von SUE auf.

Die UE CRS und neurologische Ereignisse traten zwischen einem und 11 bzw. 177 Tagen nach der Infusion von Axi-Cel auf (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 4 bzw. 7 Tagen) und waren größtenteils reversibel. Die Fachinformation von Axi-Cel sieht in den ersten 10 Tagen nach der Infusion eine tägliche Überwachung auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten vor und enthält zudem relevante Informationen über die Einstufung dieser UE und einen Behandlungsleitfaden. Weitere UE von speziellem Interesse, die häufiger als bei 5% der FL-Patienten auftraten, waren Zytopenien (75%), Infektionen (59%), Herzrhythmusstörungen (47%) sowie Hypogammaglobulinämie (18%). Zytopenien wiesen bei 70% der Patienten einen Grad ≥ 3 auf, Infektionen bei 18%, Herzrhythmusstörungen bei 3% und Hypogammaglobulinämie bei keinem Patienten.

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

Der Endpunkt UE wurde in der SCHOLAR-5 nicht erhoben, deswegen ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens für diesen Endpunkt nicht möglich. Die Einmalbehandlung mit Axi-Cel bzw. CAR-T-Zelltherapien im Allgemeinen führt durch das anhaltende therapiefreie Intervall zu einer Vermeidung von Nebenwirkungen, die durch eine mehrmalige Gabe unter der patientenindividuellen Therapie, insbesondere bei Chemoimmuntherapien, sehr häufig auftreten. Insbesondere kumulative Toxizitäten, die unter der patientenindividuellen Therapie sehr häufig auftreten, werden vermieden. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von UE, wie häufig bei den bestehenden Therapieoptionen, ist durch die einmalige, bereits durchgeführte Infusion von Axi-Cel bzw. von CAR-T-Zelltherapien ausgeschlossen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. FL: Follikuläres Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär		

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

Bisher stehen für r/r FL-Patienten, insbesondere in der vierten oder späteren Therapielinie, nur unzureichend wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung. Die Patienten sind bereits stark vorbehandelt und nach dem Versagen der wichtigsten Bestandteile der konventionellen Therapien haben sich die Behandlungsmöglichkeiten weitestgehend erschöpft. In Ermangelung anderer Optionen werden schon erfolgte Therapien, mit denen ein nur unzureichendes Ansprechen erreicht werden konnte, trotz mäßiger Erfolgsaussichten wiederholt oder den Patienten werden experimentelle Therapien angeboten, was sich auch in der Studie SCHOLAR-5 zeigt. Die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt daher eine besondere Herausforderung dar und die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten in den späteren Therapielinien spiegeln sich in einer schlechten Prognose wider.

Dies gilt insbesondere für Hochrisikopatienten mit r/r FL. Dazu zählen unter anderem Patienten mit einer frühen Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach initialem Ansprechen auf die Erstlinientherapie (Progression of Disease within 24 months, POD24) sowie refraktäre Patienten mit einem Progress innerhalb von sechs Monaten unter Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach Ende der Therapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Außerdem gelten Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapielinien sowie Patienten mit großer Tumorlast (nach Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [GELF]-Kriterien) und doppelt refraktäre Patienten als besonders gefährdet. Diese Patienten haben eine sehr ungünstige Prognose, die sich nach mehreren erfolglosen Therapieversuchen, wie bei den hier betrachteten Patienten ab der vierten Therapielinie, noch weiter verschlechtert. Eine dauerhafte Remission und damit verbunden ein Langzeitüberleben kann bei vielen Patienten nicht mehr erreicht werden. Dementsprechend besteht für r/r FL-Patienten ab der vierten Therapielinie und insbesondere für Hochrisikopatienten ein hoher Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen mit handhabbarem Nebenwirkungsprofil, die höhere Ansprechraten erreichen und die Remissionsdauer sowie das OS verlängern.

Mit Axi-Cel steht nun eine neue Therapie zur Verfügung, mit der bei diesen Patienten hohe Ansprechraten und eine dauerhafte Remission erreicht werden können.

Der präsentierte indirekte Vergleich zwischen den Ergebnissen der Studie ZUMA-5 und Versorgungsdaten aus der Beobachtungsstudie SCHOLAR-5 erlaubt eine Einordnung der beobachteten Effekte und die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber anderen in der Versorgung eingesetzten Therapiemöglichkeiten. Es zeigt sich hier insbesondere ein erheblicher, klinisch relevanter Vorteil von Axi-Cel bezüglich des OS. Das Ausmaß dieses Effekts entspricht einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bezüglich der Überlebensdauer. Da die Konfidenzintervall (KI)-Obergrenze in allen Analysen bei $\leq 0,85$ liegt, kann basierend auf diesen Ergebnissen ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt OS abgeleitet werden.

Auch bezüglich des PFS ergeben sich klinisch relevante Vorteile von Axi-Cel. Das Ausmaß dieses Effekts entspricht einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bezüglich der Verlängerung des Überlebens von Patienten ohne Verschlechterung der Erkrankung. Da die KI-Obergrenze in allen Analysen bei $\leq 0,75$ liegt, kann basierend auf diesen Ergebnissen ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt PFS abgeleitet werden.

Zudem ergeben sich bezüglich der Ansprechraten klinisch relevante Vorteile von Axi-Cel. Das OR für die Endpunkte ORR und CR liegt über die verschiedenen Analysen hinweg überwiegend im Bereich >10 und für den Endpunkt ORR sogar in einem Bereich von 40, was einem dramatischen Effekt zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel entspricht. Basierend auf diesen Ergebnissen kann ein erheblicher Zusatznutzen für das Ansprechen abgeleitet werden.

Auch die DOR ist unter der Therapie mit Axi-Cel statistisch signifikant um ein Vielfaches verlängert. Das Ausmaß dieses Effekts entspricht einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bezüglich der DOR und basierend auf diesen Ergebnissen kann ein erheblicher Zusatznutzen für den Endpunkt DOR abgeleitet werden.

In der ZUMA-5-Studie wurde die mediane TTNT sowohl im IAS als auch im FAS bei einer medianen Beobachtungsdauer von 44,1 Monaten (IAS) bzw. 41,3 Monaten (FAS) noch nicht erreicht. Im Vergleich zu den Ergebnissen der SCHOLAR-5 ergibt sich basierend auf den IAS-Daten kein Zusatznutzen, basierend auf den FAS-Daten ein geringer Zusatznutzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt sind diese großen Effekte nicht mehr allein durch die Einwirkung von möglichen Störgrößen erklärbar, was die Aussagekraft des hier gezeigten indirekten Vergleichs unterstreicht. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs, dass die Behandlung mit Axi-Cel zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Überlebens sowie einem verlängerten Überleben ohne Verschlechterung der Erkrankung und einem verbesserten und verlängertem Ansprechen bei Patienten mit r/r FL im Vergleich zu anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen führt. In beiden Studien umfasst die Patientenpopulation einen relevanten Anteil an Hochrisikopatienten, z. B. mit POD24, sodass sich die Wirksamkeitsvorteile auch auf diese besonders schwierig zu behandelnden Patienten erstrecken.

Dem gegenüber stehen die für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristischen, früh auftretenden und in der Regel kontrollierbaren Nebenwirkungen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie in den weiteren Anwendungsgebieten von Axi-Cel, in denen CAR-T-Zelltherapien z. T. bereits seit mehreren Jahren zugelassen sind, konnten seit der jeweiligen Zulassung bereits umfangreiche Erfahrung und Fortschritte im Management dieser Nebenwirkungen gesammelt werden, und die Behandlung mit CAR-T-Zellen stellt mittlerweile eine gut etablierte Therapieoption dar.

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zelltherapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Axi-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht infrage. Eine Einordnung der beobachteten Effekte der Sicherheitsendpunkte unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber anderen in der Versorgung eingesetzten Therapiemöglichkeiten ist derzeit nicht möglich. Basierend auf den OS-Daten und den vorliegenden Morbiditätsdaten des indirekten Vergleichs kann dennoch für Axi-Cel im Vergleich zu anderen in der Versorgung von r/r FL-Patienten ab der vierten Therapielinie eingesetzten Behandlungsmöglichkeiten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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

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

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

Das FL ist eine maligne Erkrankung lymphatischer Zellen und stellt die häufigste Form der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) dar. Grundsätzlich ist es eine sehr langsam fortschreitende Erkrankung, die sich jedoch auch in ein aggressiveres NHL transformieren kann. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst keine Patienten mit FL vom Grad 3b, welches den aggressiven NHL zugeordnet wird.

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Axi-Cel umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien. Diese Patienten gehören aufgrund der fortgeschrittenen Therapielinie zu einer Hochrisikogruppe unter den FL-Patienten. Nach dem Erleiden mehrerer Rezidive haben die Patienten bereits verschiedene Therapielinien durchlaufen und sind damit bereits stark vorbehandelt. Nach dem Versagen der wichtigsten Bestandteile der konventionellen Therapien haben sich ihre Behandlungsmöglichkeiten zum Erreichen einer langanhaltenden Remission bereits weitestgehend erschöpft. Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtert sich die Prognose dieser Patienten, die Therapielinien werden zunehmend schneller durchlaufen und der Bedarf an wirksamen Therapieoptionen wächst. Zudem haben Patienten, die ein schlechtes Ansprechen auf die Erstlinientherapie aufweisen, ein besonders hohes Risiko für eine histologische Transformation, die mit einem aggressiven Krankheitsverlauf einhergeht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Trotz der bisher erzielten therapeutischen Fortschritte stellt das FL weiterhin eine chronische, meist unheilbare Krankheit dar. Die meisten FL-Patienten sprechen auf die Induktionstherapie in der Erstlinie gut an, nichtsdestotrotz kommt es bei vielen Patienten langfristig zu Rezidiven. Die Ansprechraten und Remissionsdauern nehmen im Verlauf der Erkrankung mit jeder weiteren Therapielinie ab, was mit einer immer ungünstigeren Prognose, einer sinkenden Lebensqualität und somit einem steigenden ungedeckten Bedarf für wirksame Therapieoptionen einhergeht. Behandlungsbedingte Toxizitäten und Nebenwirkungen stellen in späteren Therapielinien und mit abnehmender Ansprechdauer eine immer stärkere Limitation dar.

Eine besonders schlechte Prognose haben Hochrisikopatienten mit r/r FL, dazu gehören insbesondere Patienten mit einem frühen Rezidiv (POD24), mit einem hohen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)-Gesamtscore, mit ≥ 3 vorangegangenen Therapielinien sowie Patienten mit hoher Tumorlast gemäß der GELF-Kriterien und doppelt refraktäre Patienten. Es besteht daher ein Bedarf für neue Therapien, die auch bei Hochrisikopatienten und in späteren Therapielinien effektiv eine langanhaltende Remission induzieren und das Überleben verlängern können. Die Einführung der CAR-T-Zelltherapie in die Behandlung des FL hat das Potenzial, die Prognose stark zu verbessern und das Behandlungsparadigma für stark vorbehandelte Patienten und solche mit Hochrisiko-Merkmalen drastisch zu verändern

Die autologe CAR-T-Zelltherapie Axi-Cel stellt für die Behandlung von Patienten mit r/r FL einen neuen Therapieansatz dar, der auf das Erreichen einer Langzeitremission sowie die Verlängerung des Überlebens abzielt. Im Vergleich zur allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) kommen für die CAR-T-Zelltherapie auch noch Patienten in höherem Alter und mit stärkerer Vorbehandlung infrage. Zudem sind die unter CAR-T-Zelltherapien am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen in der Regel nur transient und vollständig reversibel, während andere Therapiealternativen mit langfristig anhaltenden Nebenwirkungen verbunden sein können. Ein weiterer Vorteil gegenüber anderen Therapien besteht darin, dass die CAR-T-Zelltherapie in der Regel nur einmalig verabreicht wird und nicht über einen längeren Zeitraum gegeben werden muss. Für r/r FL-Patienten nach ≥ 3 Therapielinien stellt Axi-Cel somit eine vielversprechende Therapieoption dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	167 (63–271)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Beträchtlich (Anhaltspunkt)	167 (63–271)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	<u>Arzneimittelkosten</u> 282.000,00 € <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 700,64 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 600,00 € <u>Gesamtkosten</u> 283.300,64 €
Stand Lauer-Taxe: 01. März 2023 a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe ^b	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	Rituximab	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	<u>Arzneimittelkosten</u> 10.630,44 € <u>Maximale Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 38,04 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 400 € <u>Gesamtkosten</u> 11.068,48 € ^c
		Tisa-Cel	Erwachsene Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien	<u>Arzneimittelkosten</u> 265.000,00 € <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 368,38 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 600 € <u>Gesamtkosten</u> 265.968,38 €
Stand Lauer-Taxe: 01. März 2023 a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Bezeichnung der Population/Patientengruppe entspricht der Zielpopulation von Axi-Cel. c: Bei einer anschließenden Erhaltungstherapie können zuzüglich Kosten von maximal 8.292,81 € anfallen. FL: Follikuläres Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; r/r: rezidiert oder refraktär; Tisa-Cel: Tisagenlecleucel				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

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

Prämedikation

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

*Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Überwachung*

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

Verabreichung

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

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.