



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Axicabtagen-Ciloleucel

Vom 3. November 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	23
4.	Verfahrensablauf.....	23
5.	Beschluss	25
6.	Anhang	39
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	39
B.	Bewertungsverfahren	50
1.	Bewertungsgrundlagen	50
1.1	Nutzenbewertung	50
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	51
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	52
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	56
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	57
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	57
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	59
5.1	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	59
5.2	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	90
5.3	Stellungnahme Roche Pharma AG	94

5.4	Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	100
5.5	Stellungnahme Galapagos Biopharma Germany GmbH.....	108
5.6	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	121
5.7	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	135
5.8	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller.....	145
5.9	Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	150
5.10	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie	158
D.	Anlagen	183
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	183

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

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

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

Begründung:

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

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

Studie ZUMA-1

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

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

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

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

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

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

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

Axi-Cel wurde im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Als Begleitmedikationen waren bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) oder neurologischer Ereignisse die Gabe von Tocilizumab, Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva (nur bei CRS) erlaubt. Die Post-Treatment Nachbeobachtung war zwischen Studienwoche 2 und Studienmonat 3 vorgesehen, wonach die Langzeitnachbeobachtung bis Monat 24 und im Anschluss die Überlebensnachbeobachtung bis zum Studienende geplant ist (maximal 15 Jahre).

Bezogen auf die FAS-Population waren die Patientinnen und Patienten im Median 58 Jahre (DLBCL) bzw. 63 Jahre (TFL) bzw. 32 Jahre (PMBCL) alt. Alle Personen hatten einen ECOG Performance Status von 0-1. Die meisten Personen befanden sich im Krankheitsstadium III oder IV und zeigten keine B-Symptomatik zu Studieneinschluss. > 70 % der Personen mit TFL, > 80 % der Personen mit DLBCL und > 50 % der Personen mit PMBCL wiesen anhand des

Internationalen Prognostischen Indexes (IPI) ≥ 2 Risikofaktoren auf. Es liegen keine Daten zur Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Aktivität der Patientinnen und Patienten vor.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden seitens der europäischen Zulassungsbehörde zusätzlich zu den Einzelergebnissen der Kohorte 1 und 2 die Ergebnisse der ZUMA-1 Studie für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Axi-Cel sowohl für Personen mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL herangezogen². Unter Berücksichtigung der Seltenheit der Lymphomentität PMBCL werden daher in der vorliegenden Bewertung ebenfalls die Ergebnisse der ZUMA-1 Studie, welche alle drei Lymphomentitäten miteinschließen, für die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit r/r DLBCL als auch mit r/r PMBCL berücksichtigt.

Studie SCHOLAR-1

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

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

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

Indirekter Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zum systematischen Literaturreview

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axicabtagen Ciloleucel wie folgt bewertet:

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

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

In der Studie ZUMA-1 ist im Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit PMBCL und TFL eingeschlossen (8 % vs. 1 % bzw. 21 % vs. 1 %). Für Patientinnen und Patienten mit PMBCL lassen sich aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Aussagen basierend auf dem indirekten Vergleich und den vorherigen Erläuterungen treffen.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Beurteilung der Progression wurde anhand der IWG-Kriterien entsprechend Cheson et al. von 2007² durchgeführt. Die Bewertung erfolgte sowohl durch ärztliches Prüfpersonal als auch durch zentrale Begutachtung.

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

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

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

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) entsprechend der IWG-Kriterien² von 2007 werden ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums berücksichtigt. Die von Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

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

Objektive Ansprechrates (ORR)

Die objektive Ansprechrates (ORR) besteht aus den Komponenten komplette und partielle Remission (CR und PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis der IWG-Kriterien² von 2007. Das Erreichen einer CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die verwendeten IWG-Kriterien² berücksichtigen fast ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums.

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

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

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

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

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

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

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

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis waren am häufigsten in dem SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vorhanden. Als schwerwiegendes UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis zeigte sich insbesondere das PT Enzephalopathie. Bezogen auf

UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis zeigten sich für einen CTCAE-Grad ≥ 3 insbesondere neurologische Ereignisse und verschiedene Zytopenien. Ein CRS mit Schweregrad ≥ 3 gemäß dem CRS Grading Scale nach Lee et al. zeigte sich bei $> 10\%$ der Personen mit DLBCL.

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

Gesamtbewertung / Fazit

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

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

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

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

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

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

Aussagekraft der Nachweise

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

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

Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

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

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

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

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

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

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

Aussagekraft der Nachweise

Für die Nutzenbewertung liegen die Daten der pivotalen einarmigen Studie ZUMA-1 vor.

Ein adäquater Vergleich basierend auf den einarmigen Daten ist nicht möglich.

Die Aussagesicherheit wird insgesamt mit einem Anhaltspunkt bewertet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

Axi-Cel hat eine Zulassung als Orphan Drug. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“ In dem zu betrachteten Anwendungsgebiet wurden daher zwei Patientengruppen unterschieden:

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

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

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

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

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

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

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

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

Bezüglich der einarmigen Studiendaten konnte hinsichtlich des Gesamtüberlebens das bereits zum 24-Monats-Datenschnitt beobachtete Plateau der Kaplan-Meier-Kurven durch die Update-Analyse der ZUMA-1-Studie nach 60 Monaten bestätigt werden. Es zeigen sich

Unterschiede in den Daten im Gesamtüberleben für Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL.

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

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

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

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

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

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

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

Begründung:

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

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

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

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

Die folgende Berechnung erfolgt analog Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel im Anwendungsgebiet des rezidivierten oder refraktären PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien vom 2. Mai 2019. Diese Berechnung basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten und vom IQWiG in der damaligen Dossierbewertung beurteilten Rechenschritten und ist

aufgrund einer unklaren Datenlage zu den angenommenen Anteilswerten bezüglich der konventionell behandelten Personen sowie der Personen mit Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Unsicherheiten behaftet. Zudem werden keine Personen mit Rezidiv oder Refraktärität nach der dritten oder späteren Therapielinie berücksichtigt.

Da für deutsche Personen keine konkreten Inzidenzraten für das PMBCL vorliegen, wird basierend auf der Publikation von Liu et al. von 2016³ für das PMBCL eine Inzidenz von 0,042 pro 100.000 Einwohner in den USA angenommen und auf deutsche Patientinnen und Patienten übertragen. Dies ergibt bezogen auf die für den 30. Juni 2022 geschätzten Anzahl von 84,1 Mio⁴ in Deutschland lebenden Personen 35 PMBCL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2022.

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

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

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

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

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen. Hierfür soll ein Schema aus Fludarabin (30 mg/m²) und Cyclophosphamid (500 mg/m²) intravenös am 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion verabreicht werden. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen

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

Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 26. September 2022 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	20. September 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Oktober 2022 18. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	3. November 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	------------------	--

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom))

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 09.12.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- 1. Die Angaben zu Axicabtagen-Ciloleucel in den Fassungen der Beschlüsse vom 2. Mai 2019 (BAnz AT 23.05.2019 B6) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt ergänzt:**

Axicabtagen-Ciloleucel

Beschluss vom: 3. November 2022

In Kraft getreten am: 3. November 2022

BAnz AT 23.12.2022 B9

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Axicabtagen-Ciloleucel:

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Axicabtagen-Ciloleucel:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. August 2022) sofern nicht anders indiziert.

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

und

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

Studie ZUMA-1: einarmige multizentrische Phase I/II-Studie
(60-Monats-Datenschnitt: 11.08.2021)²

Mortalität

Endpunkt	ZUMA-1									
	Phase I ^{a)} (DLBCL)		Phase II							
	DLBCL		TFL ³		PMBCL		Gesamt			
N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten ^{b)} [95 %-KI] <i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben (OS)										
FAS-Population^{c)}										
	8	- ^{d)} 5 (63)	81	15,7 [11,1; 36,2] 53 (65)	21	64,1 [10,5; n. e.] 11 (52)	9	n. e. [2,9; n. e.] 3 (33)	111	17,4 [11,6; 49,5] 67 (60)
OS zu Monat	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]
12	8	- ^{d)} 59,5 [49,7; 67,9]	81	56,8 [45,3; 66,7]	21	66,7 [42,5; 82,5]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	59,5 [49,7; 67,9]
24	8	- ^{d)} 47,7 [38,2; 56,7]	81	43,2 [32,3; 53,6]	21	57,1 [33,8; 74,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	47,7 [38,2; 56,7]
60	8	- ^{d)} 40,5 [31,4; 49,5]	81	34,6 [24,5; 44,9]	21	52,4 [29,7; 70,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	40,5 [31,4; 49,5]

² Soweit nicht anders angegeben.

³ Transformiertes follikuläres Lymphom

Mortalität: Indirekter historischer Vergleich gegenüber SCHOLAR-1

(nur zu Patientengruppe a)

Endpunkt	ZUMA-1 ^{e)}		SCHOLAR-1 ^{f) g)}		ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Standardisierte Differenz [95 %-KI]
Medianes Gesamtüberleben, in Monaten					
	108	16,7	162	4,3	12,4 [6,4; 40,6]
OS-Rate zu Monat	N	Überlebensrate	N	Überlebensrate	Standardisierte Ratio [95 %-KI]
3	108	0,89	162	0,65	1,36 [1,21; 1,53]
6	108	0,77	162	0,38	2,02 [1,67; 2,56]
12	108	0,58	162	0,18	3,15 [2,32; 4,76]
18	108	0,50	162	0,17	2,95 [2,12; 4,64]
24	108	0,48	162	0,12	4,06 [2,69; 6,87]
36	108	0,44	162	0,12	3,70 [2,42; 6,34]
48	108	0,41	162	0,11	3,59 [2,33; 6,32]
60	108	0,41	162	0,11	3,59 [2,33; 6,32]
	N	Anzahl in die Analyse eingehender Personen n (%)	N	Anzahl in die Analyse eingehender Personen n (%)	Hazard Ratio ^{h)} [95%-KI] p-Wert
	108	104 (96)	162	133 (82)	0,37 [0,26; 0,52] <0,0001

Morbidität

Endpunkt	ZUMA-1					
	PMBCL		DLBCL und TFL		Gesamt	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Personen mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben (PFS)^{j)} – FAS-Population						
Bewertet durch zentrale Begutachtung						
Krankheitsprogression Tod (krankheits-/ behandlungsbedingt)	9	Nicht erreicht [2,6; NE]	102	9,0 [6,1; 13,7]	111	9,5 [6,2; 14,6]
		3 1		40 23		43 24
PFS zu Monat	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]
6	9	66,7 [28,2; 87,8]	102	60,7 [50,3; 69,5]	111	61,2 [51,3; 69,6]
12	9	55,6 [20,4; 80,5]	102	43,8 [33,8; 53,3]	111	44,8 [35,1; 53,9]
18	9	55,6 [20,4; 80,5]	102	35,1 [25,7; 44,7]	111	36,8 [27,6; 46,0]
24	9	55,6 [20,4; 80,5]	102	35,1 [25,7; 44,7]	111	36,8 [27,6; 46,0]

Endpunkt	ZUMA-1							
	DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	<i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Personen mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Personen mit Ereignis n (%)</i>
Objektive Ansprechrate (ORR)^{j)} – FAS-Population^{k)}								
ORR bewertet durch das Prüfpersonal								
OR (CR + PR), n (%)	81	64 (79)	21	16 (76)	9	6 (67)	111	86 (77)
CR, n (%)	81	41 (51)	21	14 (67)	9	6 (67)	111	61 (55)
PR, n (%)	81	23 (28)	21	2 (10)	9	0 (0)	111	25 (23)
ORR, in % [95%-KI] ^{l)}	81	79 [69; 87]	21	76 [53; 92]	9	67 [30; 93]	111	77 [69; 85]

ORR bewertet durch zentrale Begutachtung

OR (CR + PR), n (%)	81	54 (67)	21	14 (67)	9	7 (78)	111	75 (68)
CR, n (%)	81	39 (48)	21	10 (48)	9	6 (67)	111	55 (50)
PR, n (%)	81	15 (19)	21	4 (19)	9	1 (11)	111	20 (18)
ORR, in % [95%-KI] ^{l)}	81	67 [55; 77]	21	67 [43; 85]	9	78 [40; 97]	111	68 [58; 76]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt ^{m)}	ZUMA-1									
	Phase I ^{a)} (DLBCL)		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE; Gesamtraten)										
UEs am Tage der Leukapherese und einen Tag danach										
UE (gesamt)	7	4 (57)	77	55 (71)	16	10 (63)	8	4 (50)	101	69 (68)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	7	2 (29)	77	25 (32)	16	2 (13)	8	2 (25)	101	29 (29)
SUE	7	0 (0)	77	9 (12)	16	1 (6)	8	2 (25)	101	12 (12)
UEs ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel										
UE (gesamt)	7	6 (86)	77	67 (87)	16	14 (88)	8	8 (100)	101	89 (88)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	42 (55)	16	6 (38)	8	2 (25)	101	50 (50)
SUE	7	0 (0)	77	9 (12)	16	0 (0)	8	0 (0)	101	9 (9)

UEs ab Beginn der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis 3 Monate nach Infusion										
UE (gesamt)	7	7 (100)	77	77 (100)	16	16 (100)	8	8 (100)	101	101 (100)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	7	7 (100)	77	75 (97)	16	15 (94)	8	7 (88)	101	97 (96)
SUE	7	3 (43)	77	33 (43)	16	9 (56)	8	3 (38)	101	45 (45)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5% und > 1 Ereignis auf SOC-Ebene										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems										
	7	6 (86)	77	60 (78)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	79 (78)
Herzerkrankungen										
	7	-	77	7 (9)	16	3 (19)	8	-	101	10 (10)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes										
	7	2 (29)	77	7 (9)	16	3 (19)	8	-	101	10 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort										
	7	3 (43)	77	14 (18)	16	4 (25)	8	-	101	19 (19)
Infektionen und Infestationen										
	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	-	101	26 (26)
Untersuchungen										
	7	4 (57)	77	36 (47)	16	5 (31)	8	3 (38)	101	44 (44)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen										
	7	5 (71)	77	30 (39)	16	7 (44)	8	-	101	38 (38)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)										
	7	-	77	6 (8)	16	-	8	-	101	7 (7)
Erkrankungen des Nervensystems										
	7	4 (57)	77	20 (26)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	29 (29)
Psychiatrische Erkrankungen										
	7	-	77	10 (13)	16	3 (19)	8	-	101	14 (14)
Erkrankungen der Niere und der Harnwege										
	7	-	77	5 (6)	16	2 (13)	8	-	101	7 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums										
	7	4 (57)	77	13 (17)	16	-	8	2 (25)	101	16 (16)
Gefäßerkrankungen										
	7	-	77	14 (18)	16	4 (25)	8	-	101	19 (19)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz ≥ 5% und > 1 Ereignis auf PT-Ebene										
Enzephalopathie										
	7	-	77	16 (21)	16	2 (13)	8	-	101	19 (19)
Pyrexie										
	7	-	77	7 (9)	16	-	8	-	101	8 (8)
Verwirrter Zustand										

	7	-	77	-	16	-	8	-	101	5 (5)
Febrile Neutropenie										
	7	-	77	5 (6)	16	-	8	-	101	5 (5)
B-Zell-Lymphom										
	7	-	77	4 (5)	16	-	8	-	101	-
Lungeninfektion										
	7	2 (29)	77	5 (6)	16	-	8	-	101	6 (6)
Pneumonie										
	7	-	77	4 (5)	16	-	8	-	101	-
Agitiertheit										
	7	-	77	-	16	2 (13)	8	-	101	-
Herzstillstand										
	7	-	77	-	16	2 (13)	8	-	101	-
UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz ≥ 5% und > 1 Ereignis										
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	73 (95)	16	13 (81)	8	8 (100)	101	94 (93)
Schweregrad ≥ 3 ⁿ⁾	7	k. A.	77	10 (13)	16	1 (6)	8	0	101	11 (11)
Neurologische Ereignisse										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	50 (65)	16	12 (75)	8	4 (50)	101	66 (65)
Schweregrad ≥ 3	7	4 (57)	77	22 (29)	16	6 (38)	8	3 (38)	101	31 (31)
Thrombozytopenie ^{o)}										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	51 (66)	16	8 (50)	8	4 (50)	101	63 (62)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	33 (43)	16	5 (31)	8	-	101	39 (39)

Anhaltende Thrombozytopenie ^{p)}										
Jeglicher Schweregrad	7	3 (43)	77	73 (95)	16	13 (81)	8	8 (100)	101	94 (93)
Schweregrad ≥ 3	7	k. A.	77	10 (13)	16	1 (6)	8	0	101	11 (11)
Neutropenie ^{q)}										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	68 (88)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	87 (86)
Schweregrad ≥ 3	7	6 (86)	77	64 (83)	16	10 (63)	8	6 (75)	101	80 (79)
Anhaltende Neutropenie ^{p)}										
Jeglicher Schweregrad	7	1 (14)	77	21 (27)	16	2 (13)	8	1 (13)	101	23 (23)
Schweregrad ≥ 3	7	1 (14)	77	12 (16)	16	2 (13)	8	0	101	14 (14)
Anämie										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	56 (73)	16	10 (63)	8	3 (38)	101	69 (68)
Schweregrad ≥ 3	7	4 (57)	77	36 (47)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	45 (45)
Anhaltende Anämie										
Jeglicher Schweregrad	7	1 (14)	77	26 (34)	16	2 (13)	8	1 (13)	101	29 (29)
Schweregrad ≥ 3	7	0	77	9 (12)	16	0	8	1 (13)	101	10 (10)
Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	31 (40)	16	6 (38)	8	4 (50)	101	41 (41)
Schweregrad ≥ 3	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	k. A.	101	26 (26)
Bakterielle Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	1 (14)	77	14 (18)	16	1 (6)	8	0 (0)	101	15 (15)
Schweregrad ≥ 3	7	1 (14)	77	8 (10)	16	1 (6)	8	0 (0)	101	9 (9)
Virale Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	15 (19)	16	2 (13)	8	2 (2)	101	19 (19)
Schweregrad ≥ 3	7	2 (29)	77	5 (6)	16	0 (0)	8	0 (0)	101	5 (5)

Opportunistische Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	1 (14)	77	3 (4)	16	2 (13)	8	0 (0)	101	5 (5)
Schweregrad ≥ 3	7	0 (0)	77	0 (0)	16	0 (0)	8	0 (0)	101	0 (0)
Andere Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	3 (43)	77	22 (29)	16	5 (31)	8	3 (38)	101	30 (30)
Schweregrad ≥ 3	7	3 (43)	77	15 (19)	16	4 (25)	8	1 (13)	101	20 (20)
<p>a) In Phase I wurden nur Personen mit DLBCL eingeschlossen.</p> <p>b) Bei Personen, die nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert.</p> <p>c) Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden. Studienteilnehmende galten als eingeschlossen, wenn sie die Einverständniserklärung unterzeichnet hatten und die Leukapherese begonnen hatte.</p> <p>d) Für Phase I wurden die Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst. Die Analyse des Gesamtüberlebens war kein Ziel der Phase I, sodass KM-Schätzer nicht berichtet wurden.</p> <p>e) Für den indirekten Vergleich wurden in dem vom pU eingereichten Dossier für Studie ZUMA-1 nur Personen der Kohorten 1 und 2 berücksichtigt. Die Personen der Phase I wurden nicht berücksichtigt; im Erstverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel wurden diese Personen noch berücksichtigt.</p> <p>f) Für Studie SCHOLAR-1 wurden standardisierte Überlebensraten berechnet (Details zur Berechnung der Überlebensraten wurden in Supplement 1 des SAP dargestellt).</p> <p>g) Die Analysepopulation der Studie SCHOLAR-1 enthält fast ausschließlich Personen mit DLBCL. Nur jeweils eine Person mit TFL und PMBCL ist in der Analysepopulation eingeschlossen.</p> <p>h) Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Kovariaten Therapierefraktarität und Stammzelltransplantation</p> <p>i) Angaben zum progressionsfreien Überleben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, basierend auf der zweiten Updateanalyse (Datenschnitt vom 11. August 2018).</p> <p>j) Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (Datenschnitt vom 11. August 2018).</p> <p>k) Die Stichprobengröße bezieht sich auf das FAS, welches alle eingeschlossenen Personen umfasst. Eine Person galt als eingeschlossen, wenn sie die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte.</p> <p>l) Das 95%-KI wurde mit der Clopper-Pearson-Methode geschätzt.</p> <p>m) Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 21.0 (Datenschnitt 11. August 2018). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE Version 4.03. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE definiert als alle UE, die nach Beginn der lymphozytendepletierenden Chemotherapie auftraten. Eine vollumfängliche Erfassung der UE erfolgte bis Monat 3 nach Infusion, danach wurden bis Monat 24 nur noch ausgewählte UE erfasst. Dazu gehörten: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.</p> <p>n) Gemäß CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014.</p> <p>o) Thrombozytopenie wurde mittels der SMQ hämatopoetische Thrombozytopenie identifiziert.</p> <p>p) Anhaltende Zytopenien wurden definiert als die längste konsekutive Periode der Zytopenie von ≥ 30 Tagen.</p> <p>q) Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie und Neutrophilenzahl vermindert ein.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CR = Komplette Remission; CRS= Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Personen; n = Anzahl Personen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OR = Objektives Ansprechen; ORR = Objektive Ansprechrate; PR = Partielle Remission; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; UE= unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>										

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

ca. 450 – 720 Patientinnen und Patienten

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

ca. 5 – 9 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen-Ciloleucel ⁴	282 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ⁵	743,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patientin bzw. Patient pro Jahr	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. November 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

⁴ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Yescarta.

⁵ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Axicabtagen-Ciloleucel
(Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und
primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom))

Vom 3. November 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 09.12.2022 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Axicabtagen-Ciloleucel in den Fassungen der Beschlüsse vom 2. Mai 2019 (BAnz AT 23.05.2019 B6) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um Axicabtagen-Ciloleucel wie folgt ergänzt:

Axicabtagen-Ciloleucel

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2018):

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Axicabtagen-Ciloleucel:



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

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

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Axicabtagen-Ciloleucel:

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Morbidität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar.

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

und

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

Studie ZUMA-1: einarmige multizentrische Phase I/II-Studie
(60-Monats-Datenschnitt: 11. August 2021)²

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. August 2022), sofern nicht anders indiziert.

² Soweit nicht anders angegeben.



Mortalität

Endpunkt	ZUMA-1									
	Phase I ^a (DLBCL)		Phase II						Gesamt	
	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten ^b [95 %-KI]	N	Mediane Überlebens- zeit in Monaten ^b [95 %-KI]
Gesamtüberleben (OS)	8	– ^d	81	15,7 [11,1; 36,2]	21	64,1 [10,5; n. e.]	9	n. e. [2,9; n. e.]	111	17,4 [11,6; 49,5]
FAS-Population ^c										
OS zu Monat	N	KM- Schätzer [95 %-KI]	N	KM- Schätzer [95 %-KI]	N	KM- Schätzer [95 %-KI]	N	KM- Schätzer [95 %-KI]	N	KM- Schätzer [95 %-KI]
12	8	– ^d	81	56,8 [45,3; 66,7]	21	66,7 [42,5; 82,5]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	59,5 [49,7; 67,9]
24	8	– ^d	81	43,2 [32,3; 53,6]	21	57,1 [33,8; 74,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	47,7 [38,2; 56,7]
60	8	– ^d	81	34,6 [24,5; 44,9]	21	52,4 [29,7; 70,9]	9	66,7 [28,2; 87,8]	111	40,5 [31,4; 49,5]

Mortalität: Indirekter historischer Vergleich gegenüber SCHOLAR-1
(nur zu Patientengruppe a)

Endpunkt	ZUMA-1 ^e		SCHOLAR-1 ^{f, g}		ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Standardisierte Differenz [95 %-KI]
Medianes Gesamtüberleben, in Monaten	108	16,7	162	4,3	12,4 [6,4; 40,6]
OS-Rate zu Monat	N	Überlebensrate	N	Überlebensrate	Standardisierte Ratio [95 %-KI]
3	108	0,89	162	0,65	1,36 [1,21; 1,53]
6	108	0,77	162	0,38	2,02 [1,67; 2,56]
12	108	0,58	162	0,18	3,15 [2,32; 4,76]
18	108	0,50	162	0,17	2,95 [2,12; 4,64]
24	108	0,48	162	0,12	4,06 [2,69; 6,87]
36	108	0,44	162	0,12	3,70 [2,42; 6,34]
48	108	0,41	162	0,11	3,59 [2,33; 6,32]
60	108	0,41	162	0,11	3,59 [2,33; 6,32]
	N	Anzahl in die Analyse eingehender Personen n (%)	N	Anzahl in die Analyse eingehender Personen n (%)	Hazard Ratio ^h [95 %-KI] p-Wert
	108	104 (96)	162	133 (82)	0,37 [0,26; 0,52] < 0,0001

³ Transformiertes follikuläres Lymphom



Morbidity

Endpunkt	ZUMA-1					
	PMBCL		DLBCL und TFL		Gesamt	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)

Progressionsfreies Überleben (PFS)^l – FAS-Population

Bewertet durch zentrale Begutachtung

Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Personen mit Ereignis n (%)
Krankheitsprogression	9	Nicht erreicht [2,6; NE] 3	102	9,0 [6,1; 13,7] 40	111	9,5 [6,2; 14,6] 43
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)		1		23		24
PFS zu Monat	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]	N	KM-Schätzer [95 %-KI]
6	9	66,7 [28,2; 87,8]	102	60,7 [50,3; 69,5]	111	61,2 [51,3; 69,6]
12	9	55,6 [20,4; 80,5]	102	43,8 [33,8; 53,3]	111	44,8 [35,1; 53,9]
18	9	55,6 [20,4; 80,5]	102	35,1 [25,7; 44,7]	111	36,8 [27,6; 46,0]
24	9	55,6 [20,4; 80,5]	102	35,1 [25,7; 44,7]	111	36,8 [27,6; 46,0]

Endpunkt	ZUMA-1							
	DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)

Objektive Ansprechrate (ORR)^j – FAS-Population^k

ORR bewertet durch das Prüfpersonal

OR (CR + PR), n (%)	81	64 (79)	21	16 (76)	9	6 (67)	111	86 (77)
CR, n (%)	81	41 (51)	21	14 (67)	9	6 (67)	111	61 (55)
PR, n (%)	81	23 (28)	21	2 (10)	9	0 (0)	111	25 (23)
ORR, in % [95 %-KI] ^l	81	79 [69; 87]	21	76 [53; 92]	9	67 [30; 93]	111	77 [69; 85]

ORR bewertet durch zentrale Begutachtung

OR (CR + PR), n (%)	81	54 (67)	21	14 (67)	9	7 (78)	111	75 (68)
CR, n (%)	81	39 (48)	21	10 (48)	9	6 (67)	111	55 (50)
PR, n (%)	81	15 (19)	21	4 (19)	9	1 (11)	111	20 (18)
ORR, in % [95 %-KI] ^l	81	67 [55; 77]	21	67 [43; 85]	9	78 [40; 97]	111	68 [58; 76]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde in der Studie ZUMA-1 nicht erhoben.



Nebenwirkungen

Endpunkt ^m	ZUMA-1									
	Phase I ^a (DLBCL)		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE; Gesamtraten)										
UEs am Tag der Leukapherese und einen Tag danach										
UE (gesamt)	7	4 (57)	77	55 (71)	16	10 (63)	8	4 (50)	101	69 (68)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	7	2 (29)	77	25 (32)	16	2 (13)	8	2 (25)	101	29 (29)
SUE	7	0 (0)	77	9 (12)	16	1 (6)	8	2 (25)	101	12 (12)
UEs ab Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel										
UE (gesamt)	7	6 (86)	77	67 (87)	16	14 (88)	8	8 (100)	101	89 (88)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	42 (55)	16	6 (38)	8	2 (25)	101	50 (50)
SUE	7	0 (0)	77	9 (12)	16	0 (0)	8	0 (0)	101	9 (9)
UEs ab Beginn der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bis 3 Monate nach Infusion										
UE (gesamt)	7	7 (100)	77	77 (100)	16	16 (100)	8	8 (100)	101	101 (100)
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	7	7 (100)	77	75 (97)	16	15 (94)	8	7 (88)	101	97 (96)
SUE	7	3 (43)	77	33 (43)	16	9 (56)	8	3 (38)	101	45 (45)
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Inzidenz ≥ 5% und > 1 Ereignis auf SOC-Ebene										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsys- tems	7	6 (86)	77	60 (78)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	79 (78)
Herzerkran- kungen	7	-	77	7 (9)	16	3 (19)	8	-	101	10 (10)
Erkrankungen des Gastroin- testinaltraktes	7	2 (29)	77	7 (9)	16	3 (19)	8	-	101	10 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabrei- chungsort	7	3 (43)	77	14 (18)	16	4 (25)	8	-	101	19 (19)
Infektionen und Infesta- tionen	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	-	101	26 (26)
Untersuchun- gen	7	4 (57)	77	36 (47)	16	5 (31)	8	3 (38)	101	44 (44)
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörun- gen	7	5 (71)	77	30 (39)	16	7 (44)	8	-	101	38 (38)



Endpunkt ^m	ZUMA-1									
	Phase I ^a (DLBCL)		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7	–	77	6 (8)	16	–	8	–	101	7 (7)
Erkrankungen des Nervensystems	7	4 (57)	77	20 (26)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	29 (29)
Psychiatrische Erkrankungen	7	–	77	10 (13)	16	3 (19)	8	–	101	14 (14)
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	7	–	77	5 (6)	16	2 (13)	8	–	101	7 (7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	7	4 (57)	77	13 (17)	16	–	8	2 (25)	101	16 (16)
Gefäßkrankungen	7	–	77	14 (18)	16	4 (25)	8	–	101	19 (19)
Schwerwiegende UE (SUE) mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis auf PT-Ebene										
Enzephalopathie	7	–	77	16 (21)	16	2 (13)	8	–	101	19 (19)
Pyrexie	7	–	77	7 (9)	16	–	8	–	101	8 (8)
Verwirrter Zustand	7	–	77	–	16	–	8	–	101	5 (5)
Febrile Neutropenie	7	–	77	5 (6)	16	–	8	–	101	5 (5)
B-Zell-Lymphom	7	–	77	4 (5)	16	–	8	–	101	–
Lungeninfektion	7	2 (29)	77	5 (6)	16	–	8	–	101	6 (6)
Pneumonie	7	–	77	4 (5)	16	–	8	–	101	–
Agitiertheit	7	–	77	–	16	2 (13)	8	–	101	–
Herzstillstand	7	–	77	–	16	2 (13)	8	–	101	–
UE von speziellem Interesse für identifizierte Risiken mit Inzidenz $\geq 5\%$ und > 1 Ereignis										
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	73 (95)	16	13 (81)	8	8 (100)	101	94 (93)
Schweregrad $\geq 3^n$	7	k. A.	77	10 (13)	16	1 (6)	8	0	101	11 (11)



Endpunkt ^m	ZUMA-1									
	Phase I ^a (DLBCL)		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)
Neurologische Ereignisse										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	50 (65)	16	12 (75)	8	4 (50)	101	66 (65)
Schweregrad ≥ 3	7	4 (57)	77	22 (29)	16	6 (38)	8	3 (38)	101	31 (31)
Thrombozytopenie^p										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	51 (66)	16	8 (50)	8	4 (50)	101	63 (62)
CTCAE-Grad ≥ 3	7	4 (57)	77	33 (43)	16	5 (31)	8	–	101	39 (39)
Anhaltende Thrombozytopenie^p										
Jeglicher Schweregrad	7	3 (43)	77	73 (95)	16	13 (81)	8	8 (100)	101	94 (93)
Schweregrad ≥ 3	7	k. A.	77	10 (13)	16	1 (6)	8	0	101	11 (11)
Neutropenie^q										
Jeglicher Schweregrad	7	6 (86)	77	68 (88)	16	13 (81)	8	6 (75)	101	87 (86)
Schweregrad ≥ 3	7	6 (86)	77	64 (83)	16	10 (63)	8	6 (75)	101	80 (79)
Anhaltende Neutropenie^p										
Jeglicher Schweregrad	7	1 (14)	77	21 (27)	16	2 (13)	8	1 (13)	101	23 (23)
Schweregrad ≥ 3	7	1 (14)	77	12 (16)	16	2 (13)	8	0	101	14 (14)
Anämie										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	56 (73)	16	10 (63)	8	3 (38)	101	69 (68)
Schweregrad ≥ 3	7	4 (57)	77	36 (47)	16	7 (44)	8	2 (25)	101	45 (45)
Anhaltende Anämie										
Jeglicher Schweregrad	7	1 (14)	77	26 (34)	16	2 (13)	8	1 (13)	101	29 (29)
Schweregrad ≥ 3	7	0	77	9 (12)	16	0	8	1 (13)	101	10 (10)
Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	31 (40)	16	6 (38)	8	4 (50)	101	41 (41)
Schweregrad ≥ 3	7	4 (57)	77	20 (26)	16	5 (31)	8	k. A.	101	26 (26)
Bakterielle Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	1 (14)	77	14 (18)	16	1 (6)	8	0 (0)	101	15 (15)



Endpunkt ^m	ZUMA-1									
	Phase I ^a (DLBCL)		Phase II							
			DLBCL		TFL		PMBCL		Gesamt	
	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)	N	Personen mit Ereignis n (%)
Schweregrad ≥ 3	7	1 (14)	77	8 (10)	16	1 (6)	8	0 (0)	101	9 (9)
Virale Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	4 (57)	77	15 (19)	16	2 (13)	8	2 (2)	101	19 (19)
Schweregrad ≥ 3	7	2 (29)	77	5 (6)	16	0 (0)	8	0 (0)	101	5 (5)
Opportunistische Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	1 (14)	77	3 (4)	16	2 (13)	8	0 (0)	101	5 (5)
Schweregrad ≥ 3	7	0 (0)	77	0 (0)	16	0 (0)	8	0 (0)	101	0 (0)
Andere Infektionen										
Jeglicher Schweregrad	7	3 (43)	77	22 (29)	16	5 (31)	8	3 (38)	101	30 (30)
Schweregrad ≥ 3	7	3 (43)	77	15 (19)	16	4 (25)	8	1 (13)	101	20 (20)

- a In Phase I wurden nur Personen mit DLBCL eingeschlossen.
- b Bei Personen, die nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert.
- c Die FAS-Population umfasst alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden. Studienteilnehmende galten als eingeschlossen, wenn sie die Einverständniserklärung unterzeichnet hatten und die Leukapherese begonnen hatte.
- d Für Phase I wurden die Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erfasst. Die Analyse des Gesamtüberlebens war kein Ziel der Phase I, sodass KM-Schätzer nicht berichtet wurden.
- e Für den indirekten Vergleich wurden in dem vom pU eingereichten Dossier für Studie ZUMA-1 nur Personen der Kohorten 1 und 2 berücksichtigt. Die Personen der Phase I wurden nicht berücksichtigt; im Erstverfahren zu Axicabtagen-Cilofleucecl wurden diese Personen noch berücksichtigt.
- f Für Studie SCHOLAR-1 wurden standardisierte Überlebensraten berechnet (Details zur Berechnung der Überlebensraten wurden in Supplement 1 des SAP dargestellt).
- g Die Analysepopulation der Studie SCHOLAR-1 enthält fast ausschließlich Personen mit DLBCL. Nur jeweils eine Person mit TFL und PMBCL ist in der Analysepopulation eingeschlossen.
- h Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Kovariaten Therapierefraktätität und Stammzelltransplantation
- i Angaben zum progressionsfreien Überleben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, basierend auf der zweiten Updateanalyse (Datenschnitt vom 11. August 2018).
- j Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate zum Zeitpunkt der zweiten Updateanalyse (Datenschnitt vom 11. August 2018).
- k Die Stichprobengröße bezieht sich auf das FAS, welches alle eingeschlossenen Personen umfasst. Eine Person galt als eingeschlossen, wenn sie die Einverständniserklärung unterzeichnet hat und die Leukapherese begonnen hatte.
- l Das 95 %-KI wurde mit der Clopper-Pearson-Methode geschätzt.
- m Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 21.0 (Datenschnitt 11. August 2018). Die Einstufung des Schweregrads von UE erfolgte nach den CTCAE Version 4.03. UE beziehen sich auf therapiebedingte UE definiert als alle UE, die nach Beginn der lymphozytendepletierenden Chemotherapie auftraten. Eine vollumfängliche Erfassung der UE erfolgte bis Monat 3 nach Infusion, danach wurden bis Monat 24 nur noch ausgewählte UE erfasst. Dazu gehörten: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten.
- n Gemäß CRS Grading Scale nach Lee et al., 2014.
- o Thrombozytopenie wurde mittels der SMQ hämatopoetische Thrombozytopenie identifiziert.
- p Anhaltende Zytopenien wurden definiert als die längste konsekutive Periode der Zytopenie von ≥ 30 Tagen.
- q Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie und Neutrophilenzahl vermindert ein.



Verwendete Abkürzungen:

CR = Komplette Remission; CRS= Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Personen; n = Anzahl Personen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OR = Objektives Ansprechen; ORR = Objektive Ansprechrate; PR = Partielle Remission; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; UE= unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
ca. 450 bis 720 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
ca. 5 bis 9 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta (Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. September 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien
und
- b) Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen-Ciloleucel ⁴	282 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ⁵	743,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2022)

⁴ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Yescarta.

⁵ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patientin bzw. Patient pro Jahr	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Lymphozytendepletion					
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	3	3	243 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 3. November 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Mai 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: diffus großzelliges



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Axicabtagen-Ciloleucel
- **Handelsname:** Yescarta
- **Therapeutisches Gebiet:** diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-05-15-D-820)

Modul 1

(PDF 398,71 kB)

Modul 2

(PDF 206,97 kB)

Modul 3A

(PDF 802,15 kB)

Modul 4A

(PDF 6,37 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 1,71 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/833/>

15.08.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2022 veröffentlicht:

Bewertung der Therapiezahlen und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 437,91 kB)

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,51 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2022
 - Mündliche Anhörung: 26.09.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.09.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**
(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2022** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Axicabtagen-Ciloleucel - 2022-05-15-D-820*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.09.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.09.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: diffus großzelliges

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.11.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.11.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. September 2022 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	05.09.2022
MSD Sharp & Dohme GmbH	24.08.2022
Roche Pharma AG	29.08.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	01.09.2022
Galapagos Biopharma Germany GmbH	02.09.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.09.2022
Novartis Pharma GmbH	05.09.2022
Verband forschender Arzneimittelhersteller	05.09.2022
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	05.09.2022
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie	06.09.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Herr Dr. Finzsch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Richter	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Prasad	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Höhne	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Frau Dr. Pfitzer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Art	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Riplinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Martin	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Reimeir	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Herr Poker	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Herr Dr. Rosin	ja	nein	ja	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Pedretti	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Möhlenbrink	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Herr Dr. Stemmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Templin	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Frau Dr. Glöckner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Thomsen	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie						
Herr Prof. Dr. Bethge	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Dreger	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Lenz	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
German Lymphoma Alliance e.V. (GLA)						
Herr Prof. Dr. Glaß	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	5. September 2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Gilead Sciences GmbH (Gilead) nimmt nachfolgend im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu der am 15.08.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als „Axi-Cel“) Stellung.</p> <p>Axi-Cel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien und wurde durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden am 23. August 2018 zugelassen [1-4]. Der Zusatznutzen von Axi-Cel gilt durch die Einordnung als Orphan Drug als belegt [5, 6]. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1.</p> <p>Auf dieser Basis wurde der Zusatznutzen von Axi-Cel erstmals durch den G-BA am 2. Mai 2019 bewertet. Vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf hat der G-BA auf Basis der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Zulassungsstudie ZUMA-1 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt [7]. Der Beschluss des G-BA wurde bis zum 15. Mai 2022 befristet, da die Behandlung mit Axi-Cel zum damaligen Zeitpunkt einen neuartigen Therapieansatz darstellte, dessen langfristige Effekte, insbesondere</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hinsichtlich einer potenziellen Heilung der Patienten, nicht vollumfänglich beurteilt werden konnten [7].</p> <p>Die zur erneuten Bewertung vorgelegten Daten zum 60-Monats-Follow-up (Datenschnitt vom 11. August 2021) ermöglichen nun eine Beurteilung hinsichtlich dieser langfristigen Effekte. Demnach lag die Überlebensrate in der Studie ZUMA-1 nach 60 Monaten bei 42,6%. Fast die Hälfte der Patienten war somit auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben (42,6% [32,8; 51,9]), was eine nachhaltige und bisher nicht beobachtete Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt, insbesondere vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Patientenpopulation mit einer ansonsten sehr schlechten Prognose. Es zeigt sich nach einer Beobachtungsdauer von 5 Jahren eine dramatische Verbesserung des Gesamtüberlebens mit der begründeten Annahme einer Heilung.</p> <p>Im Rahmen eines historischen Vergleichs mit der Studie SCHOLAR-1, die sowohl die Zulassung mit begründet hat, als auch bei der Erstbewertung durch den G-BA zur Beurteilung der Wirksamkeit von Axi-Cel herangezogen wurde, präsentiert Gilead zudem aktualisierte Daten, die den deutlichen Vorteil einer Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zu zuvor eingesetzten Therapieregimen belegen. Die beobachteten großen Effekte im indirekten Vergleich sind nicht durch die Einwirkung von möglichen Störgrößen erklärbar. Demnach liegt im indirekten Vergleich die 60-Monats-Überlebensrate der Studie ZUMA-1 bei 43%, in der Studie SCHOLAR-1 bei 12%. Es liegt somit ein erheblicher Vorteil im standardisierten Vergleich vor (HR: 0,35 mit 95%-KI: [0,24; 0,50]; $p < 0,0001$), der aufgrund einer ab dem 24. Monat nur noch eingeschränkten Datenerhebung in der Studie SCHOLAR-1, sehr wahrscheinlich noch zuungunsten von Axi-Cel unterschätzt ist. Eine</p>	<p>Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der vorgelegte indirekte Vergleich bezieht sich ausschließlich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Aktuelle Daten zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit liegen nicht vor. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben legt der pharmazeutische Unternehmer unterschiedliche Auswertungen vor: eine auf den 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 basierende Analyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell im Dossier sowie Propensity-Score-Matching (PSM)-basierte Analysen im technischen Bericht vom 9. Februar 2018.</p> <p>Die PSM-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen ausschließlich für den Datenschnitt der Studie ZUMA-1 vom 11. August 2017 (12-Monatsdaten) vor. Es ist unklar, warum keine Auswertungen zu späteren Zeitpunkten vorliegen. Daher werden die PSM-Analysen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass Informationen hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von Confoundern und Effektmodifikatoren fehlen. Es wurden in den PSM-Analysen 8 bzw. 10 potentielle Confounder bzw. Effektmodifikatoren berücksichtigt. Unklar ist jedoch, wie diese identifiziert worden sind.</p> <p>In den mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell durchgeführten Analysen wurden mit dem Typ der Refraktärität basierend auf der „last refractory“-Analysepopulation sowie „jegliche SZT zu jeglichem Zeitpunkt nach Feststellung einer refraktären Erkrankung“ lediglich zwei Covariaten berücksichtigt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlängerung des Gesamtüberlebens in diesem Ausmaß stellt eine noch nie gezeigte Verbesserung dar.</p> <p>Für die Behandlung mit Axi-Cel lässt sich auf Basis der 60-Monatsdaten, des indirekten Vergleichs und des überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der Patienten mit hinreichender Sicherheit ein Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens ableiten.</p> <p>Die Wirksamkeit von Axi-Cel wird außerdem von Daten aus der Versorgungsrealität bestätigt, die seit der Zulassung von Axi-Cel (EMA 2018, FDA 2017) in großem Umfang erhoben und mit der Wiedereinreichung im Dossier dargestellt wurden. Die in der Versorgungspraxis generierte Evidenz, die die Anwendung von Axi-Cel bei über 1.700 Patienten dokumentiert, ist aus Sicht von Gilead ein wichtiger Beitrag zum Evidenzkörper, der bei der Beurteilung des Zusatznutzens nicht ohne Berücksichtigung bleiben sollte.</p> <p>Die Daten aus den Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1, sowie die bislang anhand von Versorgungsdaten erhobene Evidenz führten auch dazu, dass Axi-Cel in der aktuellen deutschen Leitlinie für Patienten mit mindestens 2 Vortherapien empfohlen wird und trotz derzeit noch fehlenden Zulassung auch bereits für Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv als empfohlene Behandlungsoption aufgenommen wurde [8].</p> <p>Die Wirksamkeit der CAR-T-Therapien sowie die Empfehlung in der Leitlinie bedingen deren mittlerweile deutschlandweiten Einsatz in den zertifizierten Zentren. In 44 Zentren werden CAR-T-Therapien zur Behandlung eingesetzt, in 33 Zentren kommt derzeit Axi-Cel zum Einsatz (Stand Juli 2022). Die erfolgreiche und sichere Anwendung der CAR-T Therapien wird durch ein Qualitätssicherungssystem gewährleistet. Die Qualitätssicherungs-Richtlinien des G-BA werden kontinuierlich überprüft</p>	<p>Insgesamt ist somit für beide Methoden auszugehen, dass keine systematische Identifizierung und Selektion von Confoundern und Effektmodifikatoren vorgenommen wurde. Es kann somit nicht von einer ausreichenden Adjustierung der Studienpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>Weiterhin ist zu beachten, dass sich aus den Daten zu Monat 60 der Studie ZUMA-1 unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL ergeben. Das mediane Gesamtüberleben ist bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL (15,7 Monate) kürzer als das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit TFL (64,1 Monate) und PMBCL (nicht abschätzbar). Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben fiel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Vergleich zu Monat 24 stärker ab als bei Patientinnen und Patienten mit TFL, bei Patientinnen und Patienten mit PMBCL blieb er konstant.</p> <p>In der Studie ZUMA-1 ist im Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit PMBCL und TFL eingeschlossen (8 % vs. 1 % bzw. 21 % vs. 1 %). Für Patientinnen und Patienten mit PMBCL lassen sich aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Aussagen basierend auf dem indirekten Vergleich und den vorherigen Erläuterungen treffen.</p> <p>Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil des Effektes im indirekten Vergleich durch unterschiedliche Effekte gegenüber DLBCL, TFL und PMBCL beeinflusst sein kann und eine Verzerrung zugunsten von Axi-Cel verursacht. Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu den Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung gelangt der G-BA zu der</p>

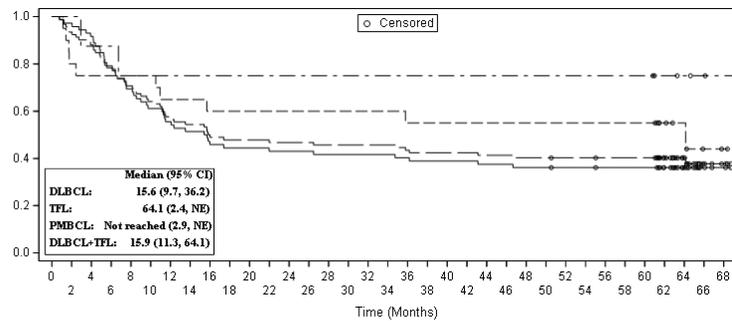
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und angepasst, so dass eine optimale Behandlung für die Patienten in den zertifizierten Zentren gesichert ist [9].</p> <p>Mit der vorliegenden Stellungnahme reicht Gilead weitere Analysen zur Studie ZUMA-1 nach, darüber hinaus wird die Validität des indirekten Vergleichs, sowie die Relevanz der Daten aus der Versorgungsrealität diskutiert. Die spezifischen Aspekte der Stellungnahme werden wie folgt gegliedert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="197 619 1111 783">I. Weitere Analysen zur Studie ZUMA-1 (Nachbeobachtungszeiten, Patientendisposition, Zensierungsgründe, Ergebnisse zum Gesamtüberleben und der Sicherheit für Patienten, die keine erneute Behandlung mit Axi-Cel erhalten haben, Ergebnisse zu Patienten aus Phase 1) <li data-bbox="197 823 1111 855">II. Indirekter Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 <li data-bbox="197 890 1111 922">III. Evidenz aus der Versorgungspraxis 	<p>Beurteilung, dass der Effekt nicht in einer Größenordnung liegt, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p> <p>Weiterhin legt der pharmazeutische Unternehmer einen Statusreport (Datenschnitt vom 7. Dezember 2021) der im Rahmen der Zulassung beauftragten EBMT-Registerstudie KT-EU-471- 0117 vor. Dabei handelt es sich um eine einarmige multizentrische Beobachtungsstudie zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Axi-Cel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 391 Personen in die Studie eingeschlossen, wobei von 341 Personen Daten für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse nach 100 Tagen vorlagen. Insgesamt wurden 1.173 Personen auf einen Einschluss in die Registerstudie hin überprüft. Von diesen wurden 782 Personen aufgrund fehlender Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Die Hintergründe für diese große Anzahl ausgeschlossener Patientinnen und Patienten sowie die konkreten Ausschlussgründe sind unklar. Eine Verzerrung aufgrund eines Selektionseffektes kann daher nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung räumten medizinische Sachverständige methodische Probleme bei der Datenerfassung im EBMT-Register ein. Aufgrund der beschriebenen Limitationen der EBMT-Registerstudie wird diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
S. 23, Z. 8 – 10	<p>Anmerkung: „In die Analysen gingen auch Studienteilnehmende ein, die erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Die erneute Infusion könnte die Ergebnisse beeinflussen.“</p> <p>Position Gilead Sciences: Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse für das Gesamtüberleben für die Patienten, die keine erneute Therapie mit Axi-Cel erhalten haben getrennt nach Lymphom-Entität.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – Patienten ohne Re-Therapie mit Axi-Cel (Full-Analysis-Set)</p> <table border="1" data-bbox="293 1158 1178 1302"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>DLBCL (N=72)</th> <th>TFL (N=20)</th> <th>PMBCL (N=8)</th> <th>DLBCL+TFL (N=92)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Verstorbene Patienten, n (%)</td> <td>46 (64)</td> <td>10 (50)</td> <td>2 (36)</td> <td>56 (61)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	DLBCL (N=72)	TFL (N=20)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=92)	Verstorbene Patienten, n (%)	46 (64)	10 (50)	2 (36)	56 (61)	
Parameter	DLBCL (N=72)	TFL (N=20)	PMBCL (N=8)	DLBCL+TFL (N=92)								
Verstorbene Patienten, n (%)	46 (64)	10 (50)	2 (36)	56 (61)								

Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	26 (36)	10 (50)	6 (75)	36 (39)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	15,6 (9,7; 36,2)	64,1 (2,4; NE)	NR (2,9; NE)	15,9 (11,3; 64,1)
KM-Schätzer [95%-KI], %				
Monat 12	55,6 (43,4; 66,1)	65,0 (40,3; 81,5)	75,0 (31,5; 93,1)	57,6 (46,9; 66,9)
Monat 24	43,1 (31,5; 54,1)	60,0 (35,7; 77,6)	75,0 (31,5; 93,1)	46,7 (36,3; 56,5)
Monat 60	36,1 (25,2; 47,1)	55,0 (31,3; 73,5)	75,0 (31,5; 93,1)	40,2 (30,2; 50,0)
Cut-off-Datum: 11. August 2021				
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell-Lymphoma); TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom				
<p>Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens lag in der Gesamtpopulation (Full-Analysis-Set ohne Re-Therapie mit Axi-Cel) bei 19,7 Monaten (95%-KI: [11,4; NE]). Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens für Patienten mit PMBCL wurde noch nicht erreicht, während die mediane Dauer des Gesamtüberlebens für Patienten mit DLBCL oder TFL bei 15,6 Monaten (95%-KI: [9,7; 36,2]) bzw. 64,1 Monaten (95%-KI: [2,4; NE]) lag. Die Wahrscheinlichkeit, nach 12, 24 bzw. 60 Monaten noch am Leben zu sein (alle Patienten), betrug 59,0%, 49,0% bzw. 43,0%. Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.</p>				



DLBCL at risk:	72	70	66	57	50	44	40	37	33	32	31	31	31	30	30	30	29	28	28	27	27	26	26	25	25	24	24	24	19	12	4	2		
(DLBCL censored)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(2)	(2)	(7)	(14)	(22)	(24)	
TFL at risk:	20	16	15	15	15	13	13	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	7	5	2	1			
(TFL censored)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)	(6)	(8)	(9)			
PMBCL at risk:	8	8	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	3	2	1			
(PMBCL censored)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(3)	(4)	(5)			
DLBCL+TFL at risk:	92	86	81	72	65	59	53	50	45	44	44	43	43	42	42	42	40	39	39	39	38	37	37	36	36	35	35	35	26	17	6	3		
(DLBCL+TFL censored)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(2)	(2)	(11)	(20)	(30)	(33)

cutoff date = 11AUG2021
 eviations: CI, confidence interval; NE, not estimable; NR, not reached.

Source: ADSL, ADBASE, ADTTE Program Name: f_os_dis Output Generated: 20220825T06 Page 1

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – alle Patienten des Full-Analysis-Sets (ohne Re-Therapie mit Axi-Cel)

In Tabelle 2 werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Patienten mit und ohne Re-Therapie mit Axi-Cel (Full-Analysis-Set) gegenübergestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – Patienten mit und ohne Re-Therapie mit Axi-Cel (Full-Analysis-Set)

Parameter	Gesamtpopulation inkl. Patienten mit Re-Therapie (N=111)	Gesamtpopulation ohne Patienten mit Re-Therapie (N=100)
Verstorbene Patienten, n (%)	67 (60,4)	58 (58)

Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	44 (39,6)	42 (42)	
KM-Median OS [95%-KI], Monate	17,4 [11,6; 49,5]	19,7 [11,4; NE]	
KM-Schätzer [95%-KI], %			
Monat 12	59,5 [49,7; 67,9]	59,0 [48,7; 67,9]	
Monat 24	47,7 [38,2; 56,7]	49,0 [38,9; 58,3]	
Monat 60	40,5 [31,4; 49,5]	43,0 [33,2; 52,4]	
Cut-off-Datum: 11. August 2021			
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)			
Vorgeschlagene Änderung:			
Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind für die Population unter Ausschluss der Patienten, die eine erneute Therapie mit Axi-Cel erhalten haben, vergleichbar mit den im Dossier dargestellten Analysen der gesamten Population. Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens lag demnach bei 17,4 Monaten (95%-KI: [11,6; NE]) in der gesamten Population und bei 19,7 Monaten (95%-KI: [11,4; NE]) in der Population unter Ausschluss der Patienten mit Axi-Cel-Re-Therapie (siehe Tabelle 2). Der Einschluss der Patienten, die eine erneute Infusion erhalten haben, hat somit keinen relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Ergebnisse sind insgesamt konsistent.			Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

<p>S. 23, Z. 43 – S. 24, Z. 3 S. 24, Z. 15 – 16</p>	<p>Patientenrelevanz Complete Response (CR)</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, ob und wie patientenberichtete Symptome erhoben wurden und, falls diese erhoben wurden, wie sie in die Bewertung des CR einfließen. Aus den Unterlagen des Studienberichts geht lediglich hervor, dass im Rahmen der Erfassung des Ansprechens auf die Therapie eine körperliche Untersuchung durchgeführt wurde. Es bleibt unklar, welche Inhalte die körperliche Untersuchung hatte (wurden z. B. systematisch bestimmte Symptome erfragt?). Unklar bleibt, wie die körperliche Untersuchung über die Studienzentren hinweg standardisiert wurde.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Die Patientenrelevanz für das CR ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Ein CR war in der Studie ZUMA-1 nach den IWG 2007-Kriterien definiert. Die Feststellung eines CR erfolgt durch den Prüfarzt und setzt ein vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen der Krankheit und aller mit der Krankheit verbundenen Symptome, sofern vor Beginn der Therapie vorhanden, voraus. Ein CR erfordert somit auch eine entsprechende Bewertung der Symptombefreiheit durch eine ärztliche Untersuchung.</p> <p>In der Studie ZUMA-1 wurde im Rahmen der Erfassung des Ansprechens auf die Therapie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Die körperliche Untersuchung wurde bis Monat 24 bei jeder Visite durchgeführt, bei der auch eine Beurteilung der Erkrankung erfolgte. Es ist in der Regel nicht davon auszugehen, dass bei einer körperlichen Untersuchung durch den Prüfarzt, der auch die Beurteilung der Erkrankung vornimmt, mit der Krankheit</p>	
---	--	--

<p>verbundenen Symptome nicht erkannt werden. Sollte der Prüfarzt hingegen solche Symptome feststellen, würde das Ansprechen des Patienten nicht als ein CR nach den 2007-Kriterien beurteilt werden.</p> <p>Zusätzlich zur körperlichen Untersuchung und den bildgebenden Untersuchungen wurde das Vorhandensein anderer klinischer Symptome eines Lymphoms systematisch abgefragt (siehe case report form Seite 140). Demnach musste der Prüfarzt angeben, ob beim Patienten seit der letzten Krankheitsbeurteilung die folgenden Symptome auftraten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fieber >38 C an drei aufeinanderfolgenden Tagen - Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten - Nächtliche Schweißausbrüche - Hepatomegalie - Splenomegalie <p>Im Studienprotokoll ist zudem festgelegt, dass Patienten mit Symptomen, die auf ein Fortschreiten der Krankheit hindeuten, zum Zeitpunkt des Auftretens der Symptome auf ein Fortschreiten der Erkrankung untersucht werden sollen.</p> <p>Die Operationalisierung eines CR in der Studie ZUMA-1 stellt somit die Freiheit von mit der Erkrankung verbundenen Symptomen sicher. Dies ist auch eine Voraussetzung für die Definition eines CR nach den IWG 2007-Kriterien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Erfassung des Endpunkts CR in der Studie ZUMA-1 erfolgt anhand der standardisierten und validierten IWG 2007-Kriterien. Ein CR nach den IWG 2007-Kriterien ist demnach aufgrund der damit verbundenen Freiheit von mit der Erkrankung verbundenen Symptomen als patientenrelevant zu beurteilen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
--	---

<p>S. 44, Z. 13 – 15</p>	<p>Folgetherapien</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Informationen zu Folgetherapien, die gemäß Studienprotokoll bis zum Ausscheiden aus der Studie ZUMA-1 erhoben werden sollten, liegen weder für den aktuellen Datenschnitt noch für eine der weiteren Updateanalysen vor.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Die entsprechenden Angaben zu den Folgetherapien für den aktuellsten Datenschnitt vom 11. August 2021 können Tabelle 6 entnommen werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>S. 48, Z. 35 – 36</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Sicherheitsdaten zu Personen, die ausschließlich eine Leukapherese erhalten haben, liegen weiterhin nicht vor.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Insgesamt erhielten 10 Patienten aus dem vollständigen Analyse-Set eine Leukapherese, wurden anschließend jedoch nicht mit Axi-Cel behandelt. Wie bereits im Dossier dargestellt, haben 8 der 10 Patienten keine konditionierende Chemotherapie erhalten (2 Patienten sind verstorben, 4 Patienten konnten aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) nach der Leukapherese nicht weiter behandelt werden, 2 Patienten wiesen eine nicht-messbare Erkrankung vor der Behandlung auf). Für die Erfassung der UE wurde in der Studie ZUMA-1 für Patienten, die in die Studie eingeschlossen aber nicht mit Axi-Cel behandelt wurden, der Zeitraum ab der ersten Dosis der konditionierenden Chemotherapie bis 30 Tage nach dem letzten studienspezifischen Verfahren definiert.</p>	

	<p>Für die 2 Patienten, die eine konditionierende Chemotherapie, aber nicht Axi-Cel erhalten haben (1 Patient ist verstorben, 1 Patient wies nach der Chemotherapie UE auf, aufgrund derer eine Gabe von Axi-Cel nicht möglich war), werden die Analysen zu den UE den Anlagen zum vorliegenden Dokument beigelegt. Bei beiden Patienten traten die UE in Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie auf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Zeitraum für die Erfassung von UE war für Patienten in der Studie ZUMA-1, die ausschließlich eine Leukapherese erhalten haben, ab der ersten konditionierenden Chemotherapie definiert. Für diese Patienten wurden weitere Sicherheitsdaten mit der Stellungnahme nachgereicht. Ereignisse, die nach der Leukapherese und vor der ersten Dosis der konditionierenden Chemotherapie auftraten, wurden in der Studie ZUMA-1 im Rahmen der UE nicht systematisch erfasst. Die Gründe, weshalb diese Patienten keine konditionierende Chemotherapie erhalten haben, wurden im Dossier dargelegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>S. 63, Z. 37 – 40</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Im Vergleich zum Erstverfahren stellt der pU die Daten der Phase I nicht im Nutzendossier dar. Es ist keine Rationale für dieses Vorgehen erkennbar und Phase I wurde auch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Falls erforderlich, wurde dabei auch auf Daten aus dem Erstverfahren zurückgegriffen.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Patienten in der Phase 1 der ZUMA-1</p>	

(ohne Re-Therapie mit Axi-Cel) zum Datenschnitt am 21. August 2021 dargestellt.

Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens lag bei 8,9 Monaten.

Tabelle 3: Ergebnisse für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – Phase 1 (Full-Analysis-Set)

Parameter	Phase 1 (N=7)
Verstorbene Patienten, n (%)	5 (71)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	2 (29)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	8,9 (1,1; NE)
KM-Schätzer [95%-KI], %	
Monat 3	71,4 (25,8; 92,0)
Monat 6	57,1 (17,2; 83,7)
Monat 12	42,9 (9,8; 73,4)
Monat 24	42,9 (9,8; 73,4)
Monat 48	42,9 (9,8; 73,4)
Monat 60	28,6 (4,1; 61,2)
Cut-off-Datum: 11. August 2021	
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der zensierten Patienten; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

Die Wahrscheinlichkeit, nach 48 bzw. 60 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 42,9% bzw. 28,6%. Nachfolgend ist die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

	<p>Data Source: ADL, ADTTE</p> <p>Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für OS (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – Phase 1 (Full Analysis Set)</p> <p>Die Phase 1 der Studie ZUMA-1 wurde zur Bewertung der Sicherheit konzipiert und umfasst lediglich eine kleine Patientenpopulation. Diese wurde auch im Rahmen der Zulassung nicht zur Bewertung der Wirksamkeit herangezogen. Im Rahmen der Stellungnahme reicht Gilead ergänzend die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Patienten in der Phase 1 ein.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>S. 64, Z. 9 – 13</p>	<p>Anmerkung: „Es liegen keine Daten zur Nachbeobachtungsdauer für den Datenschnitt vom 11.08.2021 vor. Auch ist unklar, wie viele Personen sich zu diesem Zeitpunkt weiterhin in der Studie befanden. Zum Datenschnitt vom 11.08.2018 beträgt die Nachbeobachtungsdauer sowohl in Phase I (Teilnehmende mit</p>	

DLBCL 18,1 Monate) als auch in Phase II ca. 18 Monate (DLBCL: 16,9 Monate; TFL: 20 Monate; PMBCL: 22,6 Monate).“

Position Gilead Sciences:

Angaben zu der Nachbeobachtungsdauer für den Datenschnitt am 11. August 2018 sowie für den 11. August 2021 sind in Tabelle 4 aufgeführt. Zum aktuellsten Datenschnitt befinden sich demnach noch 41 Patienten in der Studie.

Tabelle 4: Beobachtungsdauer der Patienten in der Studie ZUMA-1 (Full-Analysis Set)

	Follow-up Analyse (11. August 2021)	Follow-up Analyse (11. August 2021)
Anzahl der Patienten	111	111
Behandelte Patienten	101	101
Primärer Grund für die Beendigung der Studie bei Patienten mit Behandlung:		
Tod	50 (45)	59 (53)
Lost-to Follow-up		1 (1)
Primäre Grund für die Beendigung der Studie bei Patienten ohne Behandlung:		
Tod	8 (7)	8 (7)
Aktuelle Beobachtungsdauer ab Studieneintritt (Monate)	MW (SD): 17,9 (10,2) Median (Min-Max): 23,6 (0,3 – 32,4)	MW (SD): 33,9 (26,6) Median (Min-Max): 25,8 (0,3 – 68,4)

	<p>a: Nachbeobachtungszeit ab der Axi-Cel-Dosis als Zeit von der ersten Axi-Cel-Dosis bis zum Todesdatum oder dem letzten als lebendig bekannten Datum. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>S. 66, Z. 38 – 41 S. 66, Z. 43 – 46 S. 66, Z. 43 – 46 S. 67, Z. 32 – 36</p>	<p>Mortalität</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„In die Mortalitätsdaten gingen auch die Personen ein, die erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Die Auswirkungen auf die Mortalität können nicht beurteilt werden, allerdings handelt es sich nur um einen geringen Anteil (ca. 10 %) der relevanten Patientenpopulation (Phase I: DLBCL n = 1; Phase II: DLBCL n = 9, TFL n = 1, PMBCL n = 1).</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Angaben zu Zensierungsgründen sowie Informationen zum Patientenfluss nach Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel liegen nicht vor, weshalb unklar ist, ob und wie viele Personen auch aufgrund ihres Ausscheidens aus der Studie (z. B. Lost-to-Follow-up) zensiert wurden.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Allgemein fehlen aktualisierte Daten der Nachbeobachtungsdauer zum Datenschnitt vom 11.08.2021, die zur besseren Beurteilung des Gesamtüberlebens wünschenswert sind. Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Axicabtagen-Ciloleucel auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Mit der Stellungnahme werden Auswertungen nachgereicht, die mögliche Unsicherheiten bei der Bewertung der Mortalitätsdaten adressieren sollen. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse für die FAS-</p>	<p>Bezogen auf die FAS-Population zeigt sich für die Gesamtpopulation (Personen mit DLBCL, TFL und PMBCL) ein medianes Gesamtüberleben von 17,4 Monaten. Das bereits zum 24-Monats-Datenschnitt beobachtete Plateau der Kaplan-Meier-Kurven wird durch die Update-Analyse nach 60 Monaten bestätigt. Der Kaplan-Meier-Schätzer (KM-Schätzer) ändert sich zwischen Monat 24 (47,7 %) und Monat 60 (40,5 %) nur geringfügig. Nach 60 Monaten waren 60 % der Patientinnen und Patienten verstorben.</p> <p>Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,37 [0,26; 0,52], p < 0,0001). Die 60-Monats-Überlebensrate für Patientinnen und Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 41 % im Vergleich zu 11 % bei Patientinnen und Patienten der SCHOLAR-1 Studie.</p> <p>Jedoch ist dabei zu beachten, dass sich aus den Daten zu Monat 60 der Studie ZUMA-1 unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL ergeben. Das mediane Gesamtüberleben ist bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL (15,7 Monate) kürzer als das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit TFL (64,1 Monate) und PMBCL (nicht abschätzbar). Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben fiel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Vergleich zu Monat 24</p>

	<p>Population unter Ausschluss der Patienten mit einer erneuten Axi-Cel Therapie dargestellt. Die Gründe für die Zensurierung sowie die Beobachtungsdauern in der Studie ZUMA-1 werden in Tabelle 4 berichtet. Weder der Ausschluss der Patienten mit erneuter Axi-Cel-Therapie noch die Informationen zur Zensurierung der Patienten, bzw. die Nachbeobachtungsdauern deuten auf eine Beeinflussung des Endpunkts Mortalität durch diese Faktoren hin.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die vorgelegten Daten zum Endpunkt Mortalität ermöglichen, vor dem Hintergrund des weit fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf der Patienten, eine Beurteilung des Effekts von Axi-Cel auf die Mortalität. Insbesondere können mit den 5-Jahres-Daten nun die langfristigen Effekte von Axi-Cel beurteilt werden. Bei einem großen Teil der Patienten kann ein langfristiges Überleben beobachtet werden.</p>	<p>stärker ab als bei Patientinnen und Patienten mit TFL, bei Patientinnen und Patienten mit PMBCL blieb er konstant.</p> <p>In der Studie ZUMA-1 ist im Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit PMBCL und TFL eingeschlossen (8 % vs. 1 % bzw. 21 % vs. 1 %). Für Patientinnen und Patienten mit PMBCL lassen sich aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Aussagen basierend auf dem indirekten Vergleich und den vorherigen Erläuterungen treffen.</p> <p>Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil des Effektes im indirekten Vergleich durch unterschiedliche Effekte gegenüber DLBCL, TFL und PMBCL beeinflusst sein kann und eine Verzerrung zugunsten von Axi-Cel verursacht. Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu den Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass der Effekt nicht in einer Größenordnung liegt, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p>
<p>S. 68, Z. 41 – 44 S. 69, Z. 3 – 8</p>	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Der letzte verfügbare Datenschnitt ist auf den 11.08.2018 datiert. In dieser Auswertung zu Monat 24 nach Infusion sind nach Angaben des pU bereits alle aufgetretenen UE enthalten. Dennoch stellt der pU separat UE dar, die bei 2 Personen nach dem Datenschnitt vom 11.08.2018 dokumentiert sind.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Insgesamt ist, insbesondere nach Monat 3, tendenziell eher von einer Untererfassung der UE in der Erhebung und den präsentierten Auswertungen auszugehen. Angaben zur Nachbeobachtungsdauer</i></p>	

für UE sowie ein Patientenfluss nach Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel wurden nicht vorgelegt. Weiterhin ist bei der Interpretation darauf zu achten, dass eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität ebenso als UE erfasst wurden.“

Position Gilead Sciences:

Die Erfassung der UE erfolgte in der Studie ZUMA-1 engmaschig im Rahmen des Post-treatment Follow-up bis Monat 3. Nach Monat 3 und bis Monat 24 bzw. bis zum Fortschreiten der Erkrankung, je nachdem, was zuerst eintrat, wurden die folgenden gezielten UE/SUE erfasst: neurologische Ereignisse, hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunstörungen und sekundäre Malignome.

Da bei der zweiten Update-Analyse (11.08.2018) alle Studienteilnehmer mindestens 24 Monate nachbeobachtet wurden, sollte die Erfassung der UE mit der zweiten Update-Analyse abgeschlossen sein. Sollten allerdings weitere UE nach der zweiten Update-Analyse (zum Datenschnitt 11. August 2018) berichtet worden sein, so wurden diese gelistet und im Dossier berichtet.

Vorgeschlagene Änderung:

Das Vorgehen zur Erfassung der UE ist aus Sicht von Gilead adäquat. Aufgrund der einmaligen Anwendung von Axi-Cel sind insbesondere die UE von Interesse, die mit der Behandlung in einem zeitlichen Zusammenhang stehen. UE, die über 24 Monate nach der einmaligen Behandlung mit Axi-Cel auftreten, sind nicht mehr sinnvoll in einem Zusammenhang der Therapie einzuordnen.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

<p>S. 80, Z. 36 - 41</p>	<p>Indirekter Vergleich</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Zusammenfassend ist der indirekte Vergleich aufgrund fehlender Informationen zur Identifikation und Selektion der Confounder und Effektmodifikatoren in Verbindung mit einer unzureichenden Adjustierung im Cox-Proportional-Hazards-Modell mit vielen Unsicherheiten behaftet. Relevante PSM-Analysen liegen nicht vor. Unterschiede in den vorliegenden Baseline-Charakteristika deuten auf eine strukturelle Ungleichheit der Vergleichskohorten hin.“</i></p> <p>Position Gilead:</p> <p>Um trotz der einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-1 eine Einordnung der Ergebnisse innerhalb der bislang verfügbaren und eingesetzten Therapien zu ermöglichen, führt Gilead analog zur 1. Nutzenbewertung einen indirekten historischen Vergleich mit der ebenfalls zulassungsbegründenden retrospektiven Untersuchung SCHOLAR-1 durch. Ergänzend zu dem Vergleich auf Basis der 24-Monatsdaten stellt Gilead nun zusätzlich einen Vergleich auf Basis der 60-Monatsdaten der ZUMA-1 dar. Für die Studie SCHOLAR-1 bzw. in den der Studie SCHOLAR-1 zugrunde liegenden Studien fand nach dem Monat 24 die Datenerhebung nur eingeschränkt statt, beispielsweise im Rahmen des Langzeit-Follow-up der jeweiligen Studien. Die eingeschränkte Datenerhebung und insbesondere der Informationsverlust aufgrund von Zensierungen nach 24 Monaten in der Studie SCHOLAR-1 können zu einer Überschätzung der Überlebensraten und somit einer Verzerrung des historischen Vergleichs zuungunsten von Axi-Cel führen. Der Vergleich auf Basis der 24-Monatsdaten wird deshalb als valider erachtet.</p> <p>Der G-BA benennt als Voraussetzung für einen validen Vergleich eine ausreichende Strukturgleichheit der Patientenpopulation sowie die Kenntnis und Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren als Adjustierungsvariablen. In den Tragenden</p>	
----------------------------------	---	--

Gründen von 2019 kommt der G-BA zu der Entscheidung, dass der indirekte historische Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 trotz Unsicherheiten und möglicher Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet wird. Die Basis dieser Entscheidung bildeten die 24-Monatsdaten, die einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Axi-Cel zeigen (HR 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$) [7]. Der G-BA bewertete dies 2019 folgendermaßen: „Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann“ [7]. Mit der Wiedereinreichung hat Gilead Kritikpunkte aus dem ersten Verfahren adressiert, die aus Sicht des G-BA zu Unsicherheiten in der Bewertung geführt hatten. Dazu zählen der weitere Zuschnitt der Patientenpopulation in der Studie SCHOLAR-1 durch den Ausschluss der Patienten ohne bekannten ECOG-Status, die Bezugnahme auf die „last refractory“-Population, sowie auf Seiten der Studie ZUMA-1 die Darstellung der FAS-Population. Die Aussagesicherheit für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 wurde somit aus Sicht von Gilead weiter gestärkt und der indirekte Vergleich kann dementsprechend weiterhin als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet werden. In der aktuellen Bewertung kommt der G-BA jedoch zu dem Schluss, dass auf Basis der vorliegenden Informationen nicht auf die Validität des indirekten Vergleichs geschlossen werden kann. Es könne nicht mit ausreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die beobachteten

<p>Unterschiede auf Grundlage der 24- und nun auch vorliegenden 60-Monatsdaten nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen. Diese nun abweichende Einschätzung des G-BA hinsichtlich der Validität des indirekten Vergleichs stützt sich auf die zum Verfahren von 2019 im Kern gleiche Patientenpopulation, bei der jedoch Patienten mit unbekanntem ECOG-PS analog ausgeschlossen wurden.</p> <p>Auch bei der Berücksichtigung weiterer Kovariaten mittels Propensity Score Matching (PSM) zeigt sich für das Gesamtüberleben ein klarer signifikanter Vorteil für Axi-Cel.</p> <p>Im Addendum des technischen Bericht sowie in den nachgereichten Unterlagen (SSAP2/SSAP3) werden Analysen mittels Propensity-Score-Methoden beschrieben, um den durchschnittlichen Behandlungseffekt (ATE, average treatment effect) des HR mit einem 95%-Bootstrap-Konfidenzintervall zu berechnen. Für die Analysen im SSAP3 werden zusätzlich Propensity-Score-Methoden aus Bai et al. 2013 herangezogen, um behandlungsspezifische Überlebensfunktionen sowie den Unterschied zwischen den Behandlungen zu berechnen.</p> <p>Das Ergebnis für das Gesamtüberleben mittels den Propensity-Score-Analysen, die in den nachgereichten SSAP2/SSAP3 beschrieben sind, ist in Tabelle 5 dargestellt.</p> <p>Zu beachten ist, dass hier für die SCHOLAR-1 keine Anpassungen, wie im Dossier beschrieben, gemacht worden sind (Ausschluss von den primär refraktären Patienten sowie von den Patienten mit einem ECOG 2–4 oder fehlend).</p> <p>Tabelle 5: Medianes OS, Überlebensrate und OS Hazard Ratio für das Survival 600 und Survival 300 Analyse-Set</p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich bezieht sich ausschließlich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Aktuelle Daten zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit liegen nicht vor. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben legt der pharmazeutische Unternehmer unterschiedliche Auswertungen vor: eine auf den 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 basierende Analyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell im Dossier sowie Propensity-Score-Matching (PSM)-basierte Analysen im technischen Bericht vom 9. Februar 2018.</p> <p>Die PSM-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen ausschließlich für den Datenschnitt der Studie ZUMA-1 vom 11. August 2017 (12-Monatsdaten) vor. Es ist unklar, warum keine Auswertungen zu späteren Zeitpunkten vorliegen. Daher werden die PSM-Analysen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass</p>
---	--

Zeitpunkt	N	ZUMA-1	SCHOLAR-1	Behandlungseffekt (95%-KI)
Survival 600				
Median OS (Monate)	412	16,4 (11,5; NE)	5,4 (5,0; 6,4)	11,0 (6,1; NE)
3-Monate Überlebensrate (%)		1,00 (0,99; 1,00)	0,68 (0,62; 0,74)	1,46 (1,35; 1,60)
6-Monate Überlebensrate (%)		0,92 (0,79; 1,00)	0,45 (0,40; 0,52)	2,03 (1,66; 2,34)
12-Monate Überlebensrate (%)		0,73 (0,48; 0,97)	0,26 (0,21; 0,32)	2,82 (1,70; 3,90)
18-Monate Überlebensrate (%)		0,47 (0,00; 0,72)	0,3 (0,19; 0,29)	2,02 (0,00; 3,34)
24-Monate Überlebensrate (%)		0,35 (0,00; 0,59)	0,21 (0,16; 0,26)	1,69 (0,00; 3,11)
Hazard Ratio				0,27 (0,00; 0,44)
Survival 300				
	257			
Hazard Ratio				0,23 (0,01; 0,51)
<p>Das HR wurde mit einem stratifizierten Schätzer innerhalb des common support Datensatzes berechnet.</p> <p>Der Median und die Überlebensraten wurden mittels des Doubly Robust Schätzers, der in Bai 2013 beschrieben ist, berechnet. Für das Analyse-Set Survival300 war dies nicht möglich.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; NE: NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)</p>				
<p>Das Ergebnis für das Gesamtüberleben mittels PS-Methode bestätigt das Ergebnis des indirekten Vergleiches, der im Dossier dargestellt wurde.</p>				

Informationen hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von Confoundern und Effektmodifikatoren fehlen. Es wurden in den PSM-Analysen 8 bzw. 10 potentielle Confounder bzw. Effektmodifikatoren berücksichtigt. Unklar ist jedoch, wie diese identifiziert worden sind.

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

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

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

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

	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gilead sieht den Vergleich zwischen den Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1, analog zu der ursprünglichen Einschätzung des G-BA von 2019, trotz der bestehenden Unterschiede in den Populationen und methodischer Unsicherheiten als ausreichend valide an, um den deutlichen Vorteil der Therapie mit Axi-Cel in Form einer nie dagewesenen dramatischen Verbesserung der Prognose für die Patienten zu unterstreichen. Der indirekte Vergleich sollte bei der Beurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>Patientenzahlen keine Aussagen basierend auf dem indirekten Vergleich und den vorherigen Erläuterungen treffen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil des Effektes im indirekten Vergleich durch unterschiedliche Effekte gegenüber DLBCL, TFL und PMBCL beeinflusst sein kann und eine Verzerrung zugunsten von Axi-Cel verursacht. Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu den Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass der Effekt nicht in einer Größenordnung liegt, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p>
<p>S. 87, Z. 13 - 24</p>	<p>Ergebnisse aus Beobachtungs- und Registerstudien (RWD)</p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>„Insgesamt erscheint fraglich, wie umfassend und konsistent die Erfassung und Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit in den unterschiedlichen Studien erfolgt ist. Auch das mediane Follow-up in den eingeschlossenen Studien (zwischen 7 und 25 Monaten für das Gesamtüberleben) erscheint zumindest teilweise nicht ausreichend, um valide Aussagen zum Überleben und der Langzeitsicherheit ableiten zu können. Hinzu kommt, dass der Umgang mit fehlenden Daten nicht beschrieben ist. Unter anderem aufgrund der kurzen Nachbeobachtungsdauer, den vielen fehlenden Daten und den heterogenen Erhebungsmethoden werden die Ergebnisse des SLR nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences:</p> <p>Gilead erachtet die im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche identifizierten Beobachtungsdaten aus der Versorgungsrealität als adäquat und relevant, um die Bedeutung von Axi-Cel und weiteren CAR-T Zelltherapien im klinischen Alltag widerzuspiegeln. Durch die Recherche wurden alle bis zum</p>	

29. November 2021 veröffentlichten Daten, die außerhalb von klinischen Studien erhoben wurden, erfasst und ausgewertet. Ohne Zweifel haben Registerdaten oder Daten aus der klinischen Praxis andere Vorgaben hinsichtlich der Methodik als eine Zulassungsstudie, dem steht jedoch der wertvolle Zugewinn von Informationen aus dem Behandlungsalltag entgegen. Die Erhebung, Auswertung und Veröffentlichung dieser Daten ermöglicht die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel auch außerhalb eines Studiensettings. Die Daten spiegeln durch die Unterschiede der erfassten Patienten hinsichtlich Alter, Krankheitsschwere oder Histologie die Breite der Zulassungspopulation wider und bestätigen trotz der z. T. abweichenden Methodik die innerhalb der klinischen Studie ZUMA-1 beobachteten Ergebnisse eindrucksvoll. In diesem Zusammenhang ist hinsichtlich der Vollständigkeit der Erfassung und Bewertung der Sicherheit noch einmal auf die einmalige Anwendung von Axi-Cel hinzuweisen. UE treten in der Regel zeitlich begrenzt im Zusammenhang mit dieser einmaligen Anwendung auf, so dass von einer umfassenden Erfassung der UE, insbesondere der charakteristischen UE ausgegangen werden kann. Die Anwendung von Axi-Cel an ausschließlich dafür qualifizierten Zentren garantiert darüber hinaus die zulassungskonforme Anwendung von Axi-Cel. Die einmalige Gabe von Axi-Cel sowie die stationäre Behandlung und Beobachtung durch qualifizierte Zentren stellt aus Sicht von Gilead eine umfassende und konsistente Erfassung der UE sicher.

In Bezug auf die Sicherheit ist zudem anzumerken, dass die Anzahl der Ereignisse geringer war als in der ZUMA-1, was auf das verbesserte Patientenmanagement der nun seit 4 Jahren zugelassenen Therapie zurückzuführen ist.

Bezüglich des Gesamtüberlebens stellen sicherlich die Ergebnisse der Studie ZUMA-1 nach wie vor die beste Evidenz dar, da die Follow-up-Zeit anhand der dargestellten RWD, entsprechend der Einschätzung in der Nutzenbewertung durch den G-BA, eine Beurteilung des langfristigen Überlebens nicht ermöglicht. Dennoch

	<p>stützen die Ergebnisse zum Ansprechen auch aufgrund der Besonderheit des Therapieansatzes, der eine potenzielle Heilung der Patienten umfasst, die Ergebnisse zur Studie ZUMA-1 und zeigen eine vergleichbare Wirksamkeit auch in der Versorgungspraxis.</p> <p>In den im Dossier dargestellten RWD ist beispielsweise auch die Studie des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen (DRST) und der German Lymphoma Alliance (GLA), die Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von CAR-T-Zellen explizit für den deutschen Versorgungskontext beinhaltet, enthalten. Die Publikation zur Studie von Bethge et al. (2022) berichtet die Ergebnisse für insgesamt 356 Patienten, die mit Axi-Cel (173 Patienten) oder Tisagenlecleucel (183 Patienten) an 21 deutschen Zentren zwischen November 2018 und April 2021 behandelt wurden [10]. Für Axi-Cel bestätigten sich dabei das in ZUMA-1 beobachtete Sicherheitsprofil und die Wirksamkeit.</p> <p>Darüber hinaus zeigt die über die Jahre zunehmende Anzahl der Veröffentlichungen (1 Publikation im Jahr 2018, 77 Publikationen im Jahr 2021) die Relevanz der Behandlung mit Axi-Cel im Rahmen der derzeit verfügbaren Therapieoptionen. Unterstrichen wird dies auch durch die Empfehlung in der aktuellen deutschen Leitlinie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht Gilead sollte die im Versorgungskontext generierte Evidenz nicht unbeachtet bleiben und bei der Beurteilung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt Beobachtungsdaten aus der Versorgungspraxis in Form eines systematischen Literaturreviews vor. Ziel des systematischen Literaturreviews war die Identifizierung von Studien aus der Versorgungsrealität, die Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit von CAR-T-Zelltherapien bei r/r DLBCL ermöglichen, sowie die Durchführung einer Meta-Analyse zur Quantifizierung der Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapien.</p> <p>Es wurden ausschließlich Personen berücksichtigt, die mit Axi-Cel infundiert wurden. Nicht berücksichtigt wurden nicht-behandelte Personen, z. B. aufgrund von Todesfällen zwischen Leukapherese und Behandlung, womit das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde. Weiterhin wurden die Kriterien zur Erfassung des Ansprechens sowie Erhebungsstandards zur Erfassung und Bewertung der Sicherheit und UE in vielen der eingeschlossenen Studien nicht definiert bzw. dokumentiert.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Limitationen werden die Ergebnisse des systematischen Literaturreviews für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
S. 76, Z. 38 – 43	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Zur vorliegenden Nutzenbewertung hat der pU das Studienprotokoll und den SAP von Studie SCHOLAR-1 sowie einen technischen Bericht („technical report“) inklusive Addendum eingereicht</i></p>	

	<p><i>[16,17,18,19]. Die technischen Berichte beinhalten neben den Ergebnissen von SCHOLAR-1 auch die indirekten Vergleiche mit Studie ZUMA-1. Im Addendum des technischen Berichts wird auf drei verschiedene Supplements zum SAP hingewiesen, die zur Bewertung nicht vorlagen.“</i></p> <p>Position Gilead Sciences: Die Dokumente wurden mit der Stellungnahme nachgereicht.</p>	<p>Die nachgereichten Dokumente werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
--	---	---

Anhang:

Tabelle 6: Folgetherapien in der Studie ZUMA-1 (Cut-off-Datum: 11. August 2021) – (Full-Analysis-Set)

WHO-DD Preferred Name n(%)	Cohort 1 (N = 81)	Cohort 2 (N = 30)	Total (N = 111)
Subjects with Conditioning Chemotherapy for SCT:	8 (10)	3 (10)	11 (10)
Fludarabine	5 (6)	1 (3)	6 (5)
Melphalan	6 (7)	0 (0)	6 (5)
Carmustine	2 (2)	1 (3)	3 (3)
Etoposide	2 (2)	1 (3)	3 (3)
Cyclophosphamide	1 (1)	1 (3)	2 (2)
Cytarabine	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Dexamethasone	1 (1)	1 (3)	2 (2)
Radiotherapy	1 (1)	1 (3)	2 (2)
Vincristine	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Antithymocyte Immunoglobulin	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Busulfan	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Doxorubicin	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Hydrocortisone Sodium Succinate	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Melphalan Hydrochloride	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Methotrexate	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Prednisone	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Stem Cells Nos	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Subjects with Other Therapy:	26 (32)	7 (23)	33 (30)
Rituximab	18 (22)	3 (10)	21 (19)
Lenalidomide	10 (12)	4 (13)	14 (13)
Pembrolizumab	6 (7)	1 (3)	7 (6)
Dexamethasone	6 (7)	0 (0)	6 (5)
Stem Cells Nos	4 (5)	2 (7)	6 (5)
Radiotherapy	5 (6)	0 (0)	5 (5)
Bendamustine	4 (5)	0 (0)	4 (4)
Gemcitabine	4 (5)	0 (0)	4 (4)
Oxaliplatin	4 (5)	0 (0)	4 (4)
Acalabrutinib	3 (4)	0 (0)	3 (3)
Carboplatin	3 (4)	0 (0)	3 (3)

WHO-DD Preferred Name n(%)	Cohort 1 (N = 81)	Cohort 2 (N = 30)	Total (N = 111)
Cyclophosphamide	2 (2)	1 (3)	3 (3)
Ifosfamide	3 (4)	0 (0)	3 (3)
Etoposide	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Ibrutinib	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Nivolumab	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Avadomide	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Bendamustine Hydrochloride	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Brentuximab Vedotin	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Cisplatin	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Cytarabine	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Donor Lymphocyte Infusion	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Doxorubicin	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Durvalumab	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Hematopoietic Peripheral Blood Stem Cells	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Investigational Antineoplastic Drugs	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Loncastuximab Tesirine	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Methotrexate	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Monoclonal Antibodies	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Obinutuzumab	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Other Blood Products	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Other Immunostimulants	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Polatuzumab Vedotin	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Romidepsin	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Sirolimus	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Tti 622	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Vincristine	1 (1)	0 (0)	1 (1)
Vorinostat	1 (1)	0 (0)	1 (1)

Anmerkung: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der in jeder Spalte erfassten Patienten; nachfolgende Krebstherapien, einschließlich SCT, werden nach der WHO-DD-Version vom März 2021 kodiert; Therapien, die während einer Re-Therapie mit Axi-Cel durchgeführt werden, sind ausgeschlossen.

SCT: stem cell transplant; WHO-DD: World Health Organization Drug Dictionary

Literaturverzeichnis

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® 0,4-2 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Juni 2022.
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/15/1553-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-t-cells-transduced-retroviral-vector/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-treatment-primary-mediastinal-l_en.pdf. [Zugriff am: 02.09.2022]
3. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation - Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3 zeta chimeric antigen receptor for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. 2015. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/14/1393-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-autologous-t-cells-transduced-retroviral/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-treatment-diffuse-lar_en.pdf. [Zugriff am: 02.09.2022]
4. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report - Yescarta (Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor). 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/yescarta-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 02.09.2022]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022, in Kraft getreten am 17. August 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf. [Zugriff am: 02.09.2022]
6. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) - § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html. [Zugriff am: 02.09.2022]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.09.2022]
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 02.09.2022]

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Pressemitteilung: Gen- und Zelltherapien: Gemeinsamer Bundesausschuss bündelt qualitätssichernde Anforderungen in neuer Richtlinie. 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/994/>. [Zugriff am: 01.09.2022]
10. Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. Blood. 2022.

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	<< 24. August 2022 >>
Stellungnahme zu	<< Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta® >>
Stellungnahme von	<< <i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bewertung der vorliegenden Evidenz durch den G-BA</p> <p>Der pU legte neben der zulassungsbegründenden einarmigen Studie ZUMA-1 auch indirekte Evidenz gegenüber der Kontrollstudie SCHOLAR-1 sowie Daten des EBMT-Registers vor. Beim EBMT-Register handelt es sich um eine Auflage im Rahmen der europäischen Zulassung mit dem Ziel der Erfassung von Langzeitdaten (15 Jahre Nachbeobachtungszeit) zu Sicherheits- und auch Wirksamkeitsendpunkten.</p> <p>Der G-BA erwähnt die Daten der indirekten Evidenz allerdings nur ergänzend im Anhang aufgrund von bestehenden Unsicherheiten. Daten des EBMT-Registers wurden aufgrund von Einschränkungen bezüglich der Datengrundlage, -aufbereitung und -transparenz nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von MSD sollten die Ergebnisse des vorgelegten historischen Vergleichs und die Ergebnisse aus dem EBMT-Register im Sinne der bestverfügbaren Evidenz transparent diskutiert werden und für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden; insbesondere aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in der vorliegenden Patientenpopulation. MSD erachtet die fehlende Diskussion der Daten aus dem EBMT-Register kritisch, da diese aus Sicht von MSD eine besonders hohe Relevanz für die Behandlungsrealität von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL haben. Zusammenfassend erachtet MSD eine Berücksichtigung der gesamten vorliegenden Daten der bis dato sehr eingeschränkt verfügbaren Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Ableitung des Zusatznutzens als angemessen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen Statusreport (Datenschnitt vom 7. Dezember 2021) der im Rahmen der Zulassung beauftragten EBMT-Registerstudie KT-EU-471- 0117 vor. Dabei handelt es sich um eine einarmige multizentrische Beobachtungsstudie zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Axi-Cel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 391 Personen in die Studie eingeschlossen, wobei von 341 Personen Daten für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse nach 100 Tagen vorlagen. Insgesamt wurden 1.173 Personen auf einen Einschluss in die Registerstudie hin überprüft. Von diesen wurden 782 Personen aufgrund fehlender Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Die Hintergründe für diese große Anzahl ausgeschlossener Patientinnen und Patienten sowie die konkreten Ausschlussgründe sind unklar. Eine Verzerrung aufgrund eines Selektionseffektes kann daher nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung räumten medizinische Sachverständige methodische Probleme bei der Datenerfassung im EBMT-Register ein.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Limitationen der EBMT-Registerstudie wird diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

<i>Seite, Zeile</i>	<i>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	<i>Ergebnis nach Prüfung</i> <i>(wird vom G-BA ausgefüllt)</i>
	<i>Anmerkung:</i> <i>Vorgeschlagene Änderung:</i>	
	<i>Anmerkung:</i> <i>Vorgeschlagene Änderung:</i>	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	26. August 2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleuceel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nicht zutreffend	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
61	<p>Anmerkung:</p> <p>Nutzenbewertung G-BA: "Die für die Nutzenbewertung relevante Phase I sowie die Kohorten 1 und 2 der Phase II wurden ausschließlich in Studienzentren aus den USA und Israel durchgeführt und schließt Personen mit ECOG-PS 0 oder 1 ein. Keine Daten liegen für einen ECOG-PS > 1 vor und es ist unklar, ob die Ergebnisse der Studie auf Personen mit diesem ECOG-PS übertragbar sind, obwohl diese vom Anwendungsgebiet umfasst sind."</p> <p>Position Roche:</p> <p>Obgleich keine Daten spezifisch für Patienten mit ECOG Status 0 oder 1 vorliegen, gibt es Hinweise aus einer retrospektiven Analyse, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf eine Gesamtpopulation, welche auch Patienten mit ECOG Status 2-4 umfasst, vertretbar ist.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierzu liegen Daten vor, welche von einem Konsortium US-amerikanischer akademischer Zentren durchgeführt wurde (1). Es wurden Patienten eingeschlossen, die in den jeweiligen Zentren leukapherisiert worden waren, mit der Intention kommerziell erworbenes Axicabtagen-Ciloleucel zu verabreichen. In diesem Zusammenhang ist es relevant, dass Patienten nicht aufgrund eines hohen ECOG Status ausgeschlossen wurden. So hatten 14% der Patienten einen ECOG-Status von 2 und 4% einen ECOG-Status von 3 oder 4. Insgesamt waren die Ergebnisse zu Wirksamkeit (u.a. Ansprechraten, Gesamtüberleben) wie auch Sicherheit (u.a. Zytokin-Freisetzungssyndrom, neurologische Ereignisse, Todesfälle infolge UE) denen der ZUMA-1 Studie sehr ähnlich.</p> <p>Daraus schlossen die Autoren, dass die Ergebnisse auf den</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Versorgungskontext übertragbar sein, wenngleich eine Limitierung durch eine kurze Nachbeobachtungszeit gesehen wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Im Hinblick auf den ECOG-Status ist es vertretbar, die Ergebnisse der Studienpopulation auf die Zulassungspopulation zu übertragen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Nastoupil et al. Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Real World Experience [Abstract]; 2018.

5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	1. September 2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel / Yescarta
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>60-Monatsdaten bestätigen kurative Therapieoption bei ungünstiger Prognose</u></p> <p>Der Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel ist ein Gentherapeutikum und stellt seit der Einführung einen neuen Standard für die Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und des primären mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) dar. Die Behandlungserfolge sind in dem vorliegenden Erkrankungsstadium für die meisten Patienten durchschlagend.</p> <p>Die Überlebensrate in der Studie ZUMA-1 lag nach 60 Monaten bei 42,6%. Fast die Hälfte der Patienten war somit auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel noch am Leben (42,6% [32,8; 51,9]), was insbesondere vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Patientenpopulation mit einer ansonsten sehr schlechten Prognose eine nachhaltige und bisher nicht beobachtete Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Es gibt anhand des Gesamtüberlebens keine Anzeichen dafür, dass die Erkrankung nach einer gewissen Zeit rezidiert. Bei einem großen Teil der Patienten kann somit nach derzeitiger Kenntnislage von einer Heilung ausgegangen werden.</p>	<p>Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Daten aus der Behandlungsrealität konsistent mit den Ergebnissen der Studie</u></p> <p>Die Wirksamkeit von Axicabtagen-Ciloleucel wird zudem durch Daten aus der Versorgungsrealität bestätigt, die seit der Zulassung in großem Umfang erhoben und mit der Wiedereinreichung im Dossier dargestellt wurden. Die in der Versorgungspraxis generierte Evidenz, die die Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel bei über 1.700 Patienten dokumentiert, ist ein wichtiger Beitrag zum Evidenzkörper, der bei der Beurteilung des Zusatznutzens nicht ohne Berücksichtigung bleiben sollte.</p> <p>Die Wirksamkeit der CAR-T-Therapien sowie die Empfehlung in der Leitlinie bedingen deren mittlerweile deutschlandweiten Einsatz in den zertifizierten Zentren.</p>	<p>Der pharmazeutische legt einen Statusreport (Datenschnitt vom 7. Dezember 2021) der im Rahmen der Zulassung beauftragten EBMT-Registerstudie KT-EU-471- 0117 vor. Dabei handelt es sich um eine einarmige multizentrische Beobachtungsstudie zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Axi-Cel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 391 Personen in die Studie eingeschlossen, wobei von 341 Personen Daten für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse nach 100 Tagen vorlagen. Insgesamt wurden 1.173 Personen auf einen Einschluss in die Registerstudie hin überprüft. Von diesen wurden 782 Personen aufgrund fehlender Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Die Hintergründe für diese große Anzahl ausgeschlossener Patientinnen und Patienten sowie die konkreten Ausschlussgründe sind unklar. Eine Verzerrung aufgrund eines Selektionseffektes kann daher nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung räumten medizinische Sachverständige methodische Probleme bei der Datenerfassung im EBMT-Register ein. Aufgrund der beschriebenen Limitationen der EBMT-Registerstudie wird diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
<p><u>Indirekter Vergleich bestätigt therapeutischen Stellenwert – unabhängig von methodischen Unsicherheiten</u></p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich bezieht sich ausschließlich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Aktuelle Daten zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität,</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine vergleichende Studie ist in der vorliegenden Therapiesituation ethisch-moralisch nicht vertretbar.</p> <p>Da bereits in der frühen Phase der klinischen Studien Hinweise auf eine dramatische Wirksamkeit gegeben waren, hätte man Patienten in einem Vergleichsarm eine potenziell aussichtsreichere Therapie mit allen Konsequenzen bewusst vorenthalten müssen. Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde daher in einarmigen Studien untersucht, deren Ergebnisse auf Patientenebene präsentiert werden können.</p> <p>Die beobachteten großen Effekte im indirekten Vergleich sind nicht durch die Einwirkung von möglichen Störgrößen erklärbar. Demnach liegt die 60-Monats-Überlebensrate der Studie ZUMA-1 bei 43%, in der Studie SCHOLAR-1 bei 12%. Für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel lässt sich auf Basis der 60-Monatsdaten, des indirekten Vergleichs und des überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der Patienten mit hinreichender Sicherheit ein Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens ableiten.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Therapiesituation bildet der historische Vergleich die beste verfügbare Evidenz, die herangezogen werden kann.</p>	<p>Lebensqualität und Sicherheit liegen nicht vor. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben legt der pharmazeutische Unternehmer unterschiedliche Auswertungen vor: eine auf den 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 basierende Analyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell im Dossier sowie Propensity-Score-Matching (PSM)-basierte Analysen im technischen Bericht vom 9. Februar 2018.</p> <p>Die PSM-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen ausschließlich für den Datenschnitt der Studie ZUMA-1 vom 11. August 2017 (12-Monatsdaten) vor. Es ist unklar, warum keine Auswertungen zu späteren Zeitpunkten vorliegen. Daher werden die PSM-Analysen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass Informationen hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von Confoundern und Effektmodifikatoren fehlen. Es wurden in den PSM-Analysen 8 bzw. 10 potentielle Confounder bzw. Effektmodifikatoren berücksichtigt. Unklar ist jedoch, wie diese identifiziert worden sind.</p> <p>In den mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell durchgeführten Analysen wurden mit dem Typ der Refraktärität basierend auf der „last refractory“-Analysepopulation sowie „jegliche SZT zu jeglichem Zeitpunkt nach Feststellung einer refraktären Erkrankung“ lediglich zwei Covariaten berücksichtigt.</p> <p>Insgesamt ist somit für beide Methoden auszugehen, dass keine systematische Identifizierung und Selektion von Confoundern und Effektmodifikatoren vorgenommen wurde. Es kann somit nicht von einer</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausreichenden Adjustierung der Studienpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>Weiterhin ist zu beachten, dass sich aus den Daten zu Monat 60 der Studie ZUMA-1 unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL ergeben. Das mediane Gesamtüberleben ist bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL (15,7 Monate) kürzer als das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit TFL (64,1 Monate) und PMBCL (nicht abschätzbar). Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben fiel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Vergleich zu Monat 24 stärker ab als bei Patientinnen und Patienten mit TFL, bei Patientinnen und Patienten mit PMBCL blieb er konstant.</p> <p>In der Studie ZUMA-1 ist im Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit PMBCL und TFL eingeschlossen (8 % vs. 1 % bzw. 21 % vs. 1 %). Für Patientinnen und Patienten mit PMBCL lassen sich aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Aussagen basierend auf dem indirekten Vergleich und den vorherigen Erläuterungen treffen.</p> <p>Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil des Effektes im indirekten Vergleich durch unterschiedliche Effekte gegenüber DLBCL, TFL und PMBCL beeinflusst sein kann und eine Verzerrung zugunsten von Axi-Cel verursacht. Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu den Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass der Effekt nicht in einer Größenordnung liegt, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	02. September 2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	<i>Galapagos Biopharma Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.08.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®) (1). Nach dem ersten Beschluss zur Nutzenbewertung vom 02.05.2019 (2) wurde der Wirkstoff nach Fristablauf in den Anwendungsgebieten rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und rezidiertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL) erneut bewertet. Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zu dieser Nutzenbewertung des G-BA.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 65 Z. 4-25	<p>Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator SCHOLAR-1 vs. ZUMA-1</p> <p><u>Anmerkung des G-BA:</u></p> <p><i>„Voraussetzung für einen validen Vergleich ist eine ausreichende Strukturgleichheit der Patientenpopulation sowie die Kenntnis und Berücksichtigung aller relevanten Confounder und Effektmodifikatoren als Adjustierungsvariablen. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie die in den Studienunterlagen definierten Confounder identifiziert und selektiert wurden. Es ist nicht davon auszugehen, dass einer systematischen Herangehensweise zur Identifikation der Confounder gefolgt wurde. Dementsprechend ist fraglich, ob die vom pU berücksichtigten Kovariaten tatsächlich alle im vorliegenden Indikationsgebiet relevanten Confounder abbilden. Die Validität eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator auf Basis dieser Evidenzlage bleibt dafür unklar. Darüber hinaus ist der Patientenfluss weiterhin nicht gänzlich nachvollziehbar, da unklar ist, aus welchen Gründen die Testpersonen aus der Studie SCHOLAR-1 ausgeschieden sind und wie lange die Nachbeobachtungsdauer der Teilnehmenden war. Auch sind Ungleichheiten in den selektierten Analysepopulationen</i></p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>des Vergleichs hinsichtlich der Patientencharakteristika zu beobachten [...]. Angesichts dieser Limitationen weisen die Ergebnisdaten auf keinen Effekt in einer Größenordnung hin (Hazard Ratio von 0,33 für die 24-Monatsdaten bzw. 0,37 für die 60-Monatsdaten), bei der im Sinne eines dramatischen Effekts mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die beobachteten Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</i></p> <p><i>Insgesamt kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht auf die Validität des indirekten Vergleichs geschlossen werden.“</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Im Rahmen des aktuellen Nutzenbewertungsverfahrens nach Fristablauf zu Axicabtagen-Ciloleucel legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) erneut einen indirekten Vergleich der Ergebnisse aus der einarmigen pivotalen Studie ZUMA-1 mit der als historische Kontrolle konzipierten Studie SCHOLAR-1 vor. Bei der Studie SCHOLAR-1 handelt es sich um retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse zur Untersuchung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens bei Patienten mit refraktärem/rezidiertem</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DLBCL, PMBCL und transformiertem follikulärem Lymphom (TFL). Für die Analyse wurde auf Daten von zwei Beobachtungsstudien (MAYO und MDACC) und zwei randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien (CORAL und LY12) zurückgegriffen.</p> <p>Aus der vorliegenden Nutzenbewertung des G-BA nach Fristablauf ergeben sich Diskrepanzen im Vergleich zur Erstbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel in den relevanten Anwendungsgebieten. Im Gegensatz zur aktuellen Nutzenbewertung erkannte der G-BA im Rahmen der ersten Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel den indirekten Vergleich der ZUMA-1 mit der SCHOLAR-1 als hinreichend valide an, um ihn bei der Bewertung zu berücksichtigen. In den Tragenden Gründen zu seinem entsprechenden Beschluss führte der G-BA aus (3):</p> <p><i>„Trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, unter Berücksichtigung des nicht abschließend beurteilbaren prognostischen Stellenwertes des ECOG-Status, IPI-Wertes und des Krankheitsstadiums für den weiteren Therapieverlauf in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen</i></p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Krankheitszustandes der hier untersuchten Patientenpopulation, als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.“</i></p> <p>Aus Sicht von Galapagos ist unklar, wie es zu der veränderten Position des G-BA hinsichtlich der Validität des indirekten Vergleichs kommt. Grundlage für die neue Nutzenbewertung war derselbe Vergleich (auf Basis der 24-Monatsdaten und zusätzlich auf Basis neuer 60-Monatsdaten) wie für die erste Bewertung. Es wurde dasselbe Patientenkollektiv mit den bereits bekannten Charakteristika betrachtet. Zudem wurden offenbar Kritikpunkte aus der früheren Bewertung durch den pU berücksichtigt und entsprechende Anpassungen bei der Durchführung des indirekten Vergleichs vorgenommen, wie etwa der Ausschluss von Patienten in der Studie SCHOLAR-1 mit unbekanntem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (4).</p> <p>Aus Sicht von Galapagos sprechen die folgenden Gründe weiterhin dafür, dass der vorgelegte indirekte Vergleich als valide sowie die gezeigten Effekte als außereichend groß zur Berücksichtigung bei der Nutzenbewertung eingestuft werden sollten. Die Patienten in den vorliegenden Anwendungsgebieten leiden unter einer seltenen Erkrankung und haben auf mehrfache Vorbehandlungen nicht</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angesprochen bzw. ein Rezidiv erlitten. Die Prognose für diese Patienten war bis zur Zulassung von CAR-T-Zell-Therapien sehr schlecht, wie auch die Ergebnisse der retrospektiven Studie SCHOLAR-1 zeigen (5). Die Rekrutierung von Patienten für eine klinische Studie zur Untersuchung neuartiger und vielversprechender Therapien ist in Anwendungsgebieten wie den vorliegenden aus praktischen und ethischen Gründen mit großen Restriktionen verbunden, insbesondere hinsichtlich der prospektiven Rekrutierung eines Vergleichsarms, was in diesen Fällen oft unweigerlich die Beschränkung auf ein einarmiges Studiendesign mit sich bringt. Wenn aus diesen Gründen keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt, muss zur Einordnung von klinischen Effekten auf die beste verfügbare Evidenz abgestellt werden.</p> <p>Die SCHOLAR-1 stellt die größte auf Patientenebene gepoolte retrospektive Analyse in der Patientenpopulation mit refraktärem DLBCL dar (5). Für den im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegten indirekten Vergleich standen dem pU patientenindividuelle Daten zur Verfügung, sodass ein Matching der Patientenpopulationen möglich war (4). Der resultierende indirekte Vergleich stellt somit die bestmögliche Evidenz in den vorliegenden Anwendungsgebieten dar und sollte analog zum ersten Verfahren</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als valide anerkannt werden. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass exakt diese Evidenzgrundlage bereits durch den G-BA im ersten Verfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel „trotz der beschriebenen Unsicherheiten und möglichen Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen [...] als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet“ wurde (3). Entsprechend sollte bei hinreichend großen Effekten eine Bewertung des Zusatznutzens auf dieser Basis möglich sein.</p> <p>Aufgrund der schlechten Überlebensprognose der Patienten in den vorliegenden Anwendungsgebieten ist das Gesamtüberleben der Patienten von übergeordneter Bedeutung. In seinem Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel führt der G-BA hinsichtlich des Effekts bei der Mortalität aus (3):</p> <p><i>„Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,30 [0,22; 0,41], $p < 0,0001$). Die 24-Monats-Überlebensrate für Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 50% im Vergleich zu 14% bei Patienten der SCHOLAR-1 Studie. Dieser Effekt wird vom G-BA angesichts der schlechten Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf und des fortgeschrittenen Behandlungsstadiums sowie unter Berücksichtigung der oben dargelegten Erwägungen zur</i></p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen derart gewertet, dass ein Effekt vorliegt, aber nicht quantifiziert werden kann. [...]</i></p> <p><i>Dies deckt sich auch mit den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, wonach zwar eine Wirksamkeit von Axi-Cel in der hier umfassten stark vorbehandelten Patientenpopulation mit wenig Therapiealternativen gesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund der derzeit vorhandenen Evidenz jedoch als nicht quantifizierbar erachtet wird.</i></p> <p><i>Insgesamt wird für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lässt.“</i></p> <p>Aus Sicht von Galapagos sollten die Schlussfolgerungen des G-BA im Rahmen der ersten Bewertung zum Ausmaß des beobachteten Effekts bei der Mortalität weiterhin Bestand haben, da sich an dem fortgeschrittenem Krankheitsstadiums und der Prognose der betrachteten mehrfach vorbehandelten Patienten nichts geändert hat. Darüber hinaus wurden für die erneute Nutzenbewertung für den indirekten Vergleich zusätzlich aktuelle Langzeitdaten herangezogen. Lagen für die Erstbewertung noch ausschließlich 24-Monatsdaten vor, sind für den aktualisierten Vergleich zusätzlich 60-Monatsdaten vorhanden. Dabei ist der beobachtete Therapieeffekt</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei der Mortalität immer noch von einer vergleichbaren Größenordnung wie der Effekt, der im Rahmen der Erstbewertung vom G-BA als Therapieeffekt anerkannt wurde.</p> <p>In seiner aktuellen Nutzenbewertung weist der G-BA zudem darauf hin, dass die vom pU in der Analyse berücksichtigten Kovariaten ggf. nicht alle in der vorliegenden Indikation relevanten Confounder abbilden, da keine systematische Identifizierung von Confoundern beschrieben wurde.</p> <p>Aus Sicht von Galapagos ist fraglich, ob der erhebliche Aufwand, der mit einer entsprechenden systematischen Recherche und der Einbindung von Fachexperten zur Identifizierung von Confoundern verbunden wäre, zielführend und verhältnismäßig ist. Insbesondere in einer stark vorbehandelten und schwerkranken Patientenpopulation wie den vorliegenden ist die Relevanz aller möglichen Parameter nicht abschließend bewertbar. Im Rahmen seines Beschlusses zur Erstbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel merkte der G-BA selber hinsichtlich fehlender Werte für bestimmte Charakteristika der Patienten in der SCHOLAR-1 Folgendes an (3):</p> <p><i>„Allerdings lässt sich unter Berücksichtigung der vorgetragenen Einschätzung medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren der prognostische Stellenwert dieser</i></p>	<p>Der vorgelegte indirekte Vergleich bezieht sich ausschließlich auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Aktuelle Daten zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit liegen nicht vor. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben legt der pharmazeutische Unternehmer unterschiedliche Auswertungen vor: eine auf den 60-Monats-Daten der Studie ZUMA-1 basierende Analyse mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell im Dossier sowie Propensity-Score-Matching (PSM)-basierte Analysen im technischen Bericht vom 9. Februar 2018.</p> <p>Die PSM-Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen ausschließlich für den Datenschnitt der Studie ZUMA-1 vom 11. August 2017 (12-Monatsdaten) vor. Es ist unklar, warum keine Auswertungen zu späteren Zeitpunkten vorliegen. Daher werden die PSM-Analysen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Dabei ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass Informationen hinsichtlich der Identifizierung und Selektion von Confoundern und Effektmodifikatoren fehlen. Es wurden in den PSM-Analysen 8 bzw. 10 potentielle Confounder bzw. Effektmodifikatoren berücksichtigt. Unklar ist jedoch, wie diese identifiziert worden sind.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Faktoren [ECOG-Status, der IPI-Wert und das Krankheitsstadium] vor dem Hintergrund der weit fortgeschrittenen Behandlungssituation nach mindestens zwei systemischen Vortherapien nicht abschließend beurteilen.“</i></p> <p>Aus Sicht von Galapagos lässt sich diese Einschätzung auch auf die Bedeutung anderer potenzieller Confounder übertragen. Zudem muss auch nach systematischer Identifikation von Confoundern grundsätzlich vom Vorliegen weiterhin unbekannter Confounder ausgegangen werden (6).</p> <p>Darüber hinaus sieht man sich insbesondere beim Heranziehen retrospektiver Erhebungen, für die es in vielen Indikationen und Therapiesituationen keine Alternative gibt, häufig mit der Problematik konfrontiert, dass selbst nach einer Bestimmung von möglicherweise relevanten Confoundern die entsprechenden Parameter gar nicht oder nicht vollständig erfasst wurden bzw. erfasst werden konnten oder in den zur Verfügung stehenden Quellen nicht berichtet werden. Auch vor diesem Hintergrund ist die Verhältnismäßigkeit einer aufwendigen systematischen Recherche zu möglichen Confoundern in Frage zu stellen. Gleichzeitig dürfen solche Limitationen nicht für den kategorischen Ausschluss der Bewertbarkeit medizinischer Evidenz herangezogen werden, wenn</p>	<p>In den mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell durchgeführten Analysen wurden mit dem Typ der Refraktärität basierend auf der „last refractory“-Analysepopulation sowie „jegliche SZT zu jeglichem Zeitpunkt nach Feststellung einer refraktären Erkrankung“ lediglich zwei Covariaten berücksichtigt.</p> <p>Insgesamt ist somit für beide Methoden auszugehen, dass keine systematische Identifizierung und Selektion von Confoundern und Effektmodifikatoren vorgenommen wurde. Es kann somit nicht von einer ausreichenden Adjustierung der Studienpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>Weiterhin ist zu beachten, dass sich aus den Daten zu Monat 60 der Studie ZUMA-1 unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL ergeben. Das mediane Gesamtüberleben ist bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL (15,7 Monate) kürzer als das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit TFL (64,1 Monate) und PMBCL (nicht abschätzbar). Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben fiel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Vergleich zu Monat 24 stärker ab als bei Patientinnen und Patienten mit TFL, bei Patientinnen und Patienten mit PMBCL blieb er konstant.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Untersuchung neuartiger und wirksamer Therapieoptionen in schwierigen Patientenpopulationen Anstrengungen unternommen werden, die bestmögliche Evidenz zu generieren.</p> <p>Zusammenfassend ist der im Rahmen des Dossiers vorgelegte indirekte Vergleich, wie auch vom G-BA in seiner Nutzenbewertung dargelegt, weiterhin mit vielen Unsicherheiten behaftet. Allerdings sollte aufgrund der nur schwer beurteilbaren Relevanz von spezifischen Confoundern in der vorliegenden Behandlungssituation sowie des weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustandes der Patienten in den Anwendungsgebieten, die einen hohen ungedeckten Bedarf an wirksamen Therapieoptionen haben, der indirekte Vergleich analog zum Erstverfahren als ausreichend valide eingestuft werden. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass in Anbetracht der Therapiesituation der Patienten in den vorliegenden Anwendungsgebieten die bestmögliche Evidenz vorgelegt wurde, sollten aus Sicht von Galapagos trotz der Limitationen große und sichtbare Effekte, wie sie anhand des vorliegenden indirekten Vergleichs für das Gesamtüberleben der Patienten gezeigt werden konnten, berücksichtigt werden und in die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einfließen.</p>	<p>In der Studie ZUMA-1 ist im Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit PMBCL und TFL eingeschlossen (8 % vs. 1 % bzw. 21 % vs. 1 %). Für Patientinnen und Patienten mit PMBCL lassen sich aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Aussagen basierend auf dem indirekten Vergleich und den vorherigen Erläuterungen treffen.</p> <p>Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil des Effektes im indirekten Vergleich durch unterschiedliche Effekte gegenüber DLBCL, TFL und PMBCL beeinflusst sein kann und eine Verzerrung zugunsten von Axi-Cel verursacht. Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu den Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass der Effekt nicht in einer Größenordnung liegt, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p>

Literaturverzeichnis

1. 1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel. AWG A: Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL). AWG B: Rezidiviertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5751/2022-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel_D-820.pdf. [Zugriff am: 22.08.2022]
1. 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3772/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf. [Zugriff am: 22.08.2022]
1. 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.08.2022]
1. 4. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). Modul 4 A. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5748/2022_05_13_Modul4A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf. [Zugriff am: 23.08.2022]
1. 5. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood. 2017;130(16):1800-8.
1. 6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Version 1.1. 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf. [Zugriff am: 01.09.2022]

5.6 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05. September 2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Präambel</p> <p>Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung nach Fristablauf von Axicabtagen-Ciloleucel in der Indikation des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und des rezidierten oder refraktären primär mediastinalen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) am 15. August 2022 (G-BA 2022; IQWiG 2022).</p> <p>Yescarta® (Axicabtagen-Ciloleucel) ist eine von drei zugelassenen chimären Antigen-Rezeptor-T-(CAR-T)-Zell-Therapien zur Behandlung von Patient:innen mit rezidierten oder refraktären aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin (NHL)-Lymphomen ab der dritten Therapielinie. Yescarta® im Speziellen ist indiziert zur Behandlung des rezidierten und refraktären DLBCLs und PMBCLs bei erwachsenen Patient:innen nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>Mit CAR-T-Zelltherapien stehen erstmals, neben der allogenen Stammzelltransplantation, spezifisch gegen das Cluster of Differentiation (CD)19-Antigen gerichtete Behandlungsoptionen mit kurativem Ansatz für die Behandlung des mehrfach rezidierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHLs zur Verfügung. Seit der erstmaligen Zulassung von CAR-T-Zelltherapien, hat sich diese Substanzklasse als dringend</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>benötigte und wirksame Therapieoption für hochdosisfähige Patient:innen etabliert und wird neben den Optionen der Palliation, autologen Stammzelltransplantation sowie der Hochdosistherapie mit anschließender allogener Stammzelltransplantation als besonders relevante Therapieoption betrachtet. Hervorzuheben ist dabei, dass CAR-T-Zelltherapien auch Chemotherapie-refraktären Patient:innen, unabhängig von deren Alter, als wirksame Therapieoption zur Verfügung stehen. Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) sollte bei hochdosisfähigen Patient:innen ab dem zweiten Rezidiv immer die Möglichkeit einer Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien geprüft werden (DGHO 2022). Die Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien kann unabhängig vom Alter der Patient:innen und deren Eignung für eine Transplantation und vorhandenen Refraktäritäten eingesetzt werden. Mit hohen Ansprechraten und einer dauerhaften Remission haben CAR-T-Zelltherapien die Behandlungsergebnisse und Prognosen der Patient:innen ab der Drittlinientherapie erheblich verbessert und haben sich somit zu einer Standardtherapie in dieser Therapiesituation etabliert. Der Therapieanspruch bei diesen Patient:innen ist grundsätzlich kurativ (DGHO 2022). CAR-T-Zelltherapien zeigen eine deutlich höhere Wirksamkeit als andere Substanzklassen und bieten den Patient:innen eine Aussicht auf Kuration mit überzeugenden Raten im kompletten Ansprechen bzw. hohen Raten im Gesamtansprechen (nach einer Behandlung mit Yescarta® (ZUMA-1 Studie) von 58% bzw. 83% (Gilead Sciences GmbH 2022; Locke 2019)).</p>	<p>Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkung zum Umgang mit den von der Patientenpopulation umfassten Entitäten des DLBCL und PMBCL bei der Bewertung von Studienergebnissen / Übertragbarkeit von Evidenz zwischen den Entitäten</p> <p>Auf Basis der klinischen Ausprägungen und der über die Entitäten des DLBCL und PMBCL hinweg gleichen Behandlungsempfehlungen, ergibt sich für beide Entitäten (DLBCL und PMBCL) eine Relevanz bei der Betrachtung von Studienergebnissen für die Gesamtpopulation der Yescarta®-Studie ZUMA-1 und eine übertragbare Evidenz der Studienergebnisse zwischen den Entitäten.</p> <p>Die vom Yescarta®-Anwendungsgebiet umfassten Entitäten DLBCL (einschließlich des Subtyps des transformierten folliculären Lymphoms (tFL)) und PMBCL sind den aggressiven B-Zell-NHL angehörig. Das DLBCL gehört mit einem Anteil von 30 % bis 40 % aller NHL zur häufigsten Form der aggressiven B-Zell-NHL (Smith 2015). Das PMBCL ist mit einem Anteil von ca. 1 % bis 3 % aller NHL eine sehr seltene Form der aggressiven B-Zell NHL (Johnson 2008). Der klinische Verlauf (charakterisiert vor allem durch eine rasche Krankheitsprogression, die unbehandelt zum Tod führt) ist jedoch vergleichbar zum DLBCL. Trotz pathologischer Unterschiede zwischen dem DLBCL und PMBCL, kommt es beim PMBCL zu einer dem DLBCL vergleichbaren klinischen Ausprägung, weshalb sich die Behandlungsempfehlungen für das PMBCL an denen des DLBCL orientieren. Im klinischen Versorgungsalltag und gemäß der aktuellen DGHO-Leitlinie, konzentriert sich die Behandlungsstrategie im rezidierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHL, auf die Einleitung</p>	<p>Im indirekten Vergleich zur SCHOLAR-1 Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio = 0,37 [0,26; 0,52], p < 0,0001). Die 60-Monats-Überlebensrate für Patientinnen und Patienten der ZUMA-1 Studie liegt bei 41 % im Vergleich zu 11 % bei Patientinnen und Patienten der SCHOLAR-1 Studie.</p> <p>Jedoch ist dabei zu beachten, dass sich aus den Daten zu Monat 60 der Studie ZUMA-1 unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL ergeben. Das mediane Gesamtüberleben ist bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL (15,7 Monate) kürzer als das Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten mit TFL (64,1 Monate) und PMBCL (nicht abschätzbar). Der KM-Schätzer zum Gesamtüberleben fiel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Vergleich zu Monat 24 stärker ab als bei Patientinnen und Patienten mit TFL, bei Patientinnen und Patienten mit PMBCL blieb er konstant.</p> <p>In der Studie ZUMA-1 ist im Vergleich zur Studie SCHOLAR-1 ein höherer Anteil von Patientinnen und Patienten mit PMBCL und TFL eingeschlossen (8 % vs. 1 % bzw. 21 % vs. 1 %). Für Patientinnen und Patienten mit PMBCL lassen sich aufgrund der geringen Patientenzahlen keine Aussagen basierend auf dem indirekten Vergleich und den vorherigen Erläuterungen treffen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer intensiven Therapie mit dem Ziel einer anhaltenden Remission bzw. Kuration – unabhängig von der Entität (DGHO 2022).</p>	<p>Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil des Effektes im indirekten Vergleich durch unterschiedliche Effekte gegenüber DLBCL, TFL und PMBCL beeinflusst sein kann und eine Verzerrung zugunsten von Axi-Cel verursacht. Unter Berücksichtigung der Ausführungen zu den Unsicherheiten in Bezug auf die Adjustierung gelangt der G-BA zu der Beurteilung, dass der Effekt nicht in einer Größenordnung liegt, bei der mit hinreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, dass die Unterschiede nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen.</p>
<p>Allgemeine Anmerkung zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Basis einer Studienpopulation aus den USA auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>Wie vom G-BA in der Nutzenbewertung vermerkt, stammten die Studienteilnehmer:innen in allen Kohorten und Entitäten der Yescarta®-Studie ZUMA-1 mehrheitlich aus den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) und waren vorwiegend europäischer Abstammung.</p> <p>Grundsätzlich kann bei Studiendaten (beziehungsweise den demographischen Daten und Charakteristika von Patient:innen) aus den USA von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden. Der medizinische Versorgungsstandard gilt als vergleichbar zu Deutschland. Außerdem sind keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den Bevölkerungsgruppen bekannt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeine Anmerkung zur Eignung von indirekten Vergleichen als Evidenzgrundlage zur Nutzenbewertung</p> <p>Die Substanzklasse der CAR-T-Zelltherapien, einschließlich Yescarta®, sind neuartige Therapien im Sinne von „advanced-therapy medicinal products (ATMPs)“. Die mit ATMPs verbundenen neuen, innovativen Wirkprinzipien stellen grundsätzlich einen Umbruch in der Evidenzerbringung dar und die Datenverfügbarkeit ist in der Regel limitiert. Im Versorgungskontext des rezidivierten oder refraktären aggressiven B-Zell-NHLs stellen indirekte Vergleiche in der vorliegenden Situation die bestmögliche Evidenz dar. Gemäß der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35 Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach §130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) §4 Absatz 7 können im Dossier indirekte Vergleiche vorgelegt werden, wenn keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zulassen. Nach Ansicht von Bristol Myers Squibb sollte in Nutzenbewertungsverfahren stets die bestverfügbare Evidenz in der Bewertung und zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23ff S. 24ff	<p>Spezifische Anmerkung zur Patientenrelevanz des Endpunkts Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR):</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA merkt an, dass die Erhebung des Ansprechens auf die Therapie, die neben bildgebenden Verfahren durch eine körperliche Untersuchung erfolgt, keine vollständig nachvollziehbare Beschreibung der Operationalisierung aufweist und bewertet in der Gesamtschau die objektive Ansprechrate als nicht patientenrelevant. Grundsätzlich sieht der GBA eine Erhebung der Symptome nach internationalen Standards als ausreichend valide an.</p> <p><i>„Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, ob und wie patientenberichtete Symptome erhoben wurden und, falls diese erhoben wurden, wie sie in die Bewertung des CR einfließen. Aus den Unterlagen des Studienberichts geht lediglich hervor, dass im Rahmen der Erfassung des Ansprechens auf die Therapie eine körperliche Untersuchung durchgeführt wurde. Es bleibt unklar, welche Inhalte die körperliche</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Untersuchung hatte (wurden z. B. systematisch bestimmte Symptome erfragt?). Unklar bleibt, wie die körperliche Untersuchung über die Studienzentren hinweg standardisiert wurde.“</i></p> <p><i>„Die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie erfolgte durch PET-CT, eine körperliche Untersuchung und ggf. eine Knochenmarkbiopsie. Beim primären Endpunkt wird das PET-CT durch das Prüfpersonal des Studienzentrums untersucht. Durch verschiedene Bewertende könnten die Daten verzerrt werden, es ist unklar, wie groß die Verzerrung ist. Jedoch wird die Beurteilung auch durch zentrale Begutachtung vorgenommen (sekundärer Endpunkt).“</i></p> <p><i>„Über alle Lymphom-Entitäten hinweg (N = 101) lag die Übereinstimmung bei 81 % und der Kappa-Koeffizient bei 0,45 (95%-KI: [0,24; 0,65]). Insgesamt bekamen weniger Personen von der zentralen Begutachtung eine ORR attestiert (N = 75) verglichen mit dem lokalen Prüfpersonal (N = 84).</i></p> <p><i>Insgesamt werden die genannten IWG-Responsekriterien als ausreichend valide eingeschätzt, da die Kriterien entsprechend einem internationalen Standard für diese Erkrankung definiert sind.“</i></p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Es bleibt somit unklar, wie die für die Patientin / den Patienten spürbare Symptomatik abgebildet wurde. Die Patientenrelevanz für das CR ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar. Ein PR ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. In der Gesamtschau wird daher der Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ als nicht patientenrelevant bewertet.“</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Wie vom G-BA aufgeführt, wurde die objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR) in der Studie ZUMA-1 definiert über den Anteil der Personen mit komplettem Ansprechen (complete response, CR) und partiellem Ansprechen (partial response, PR). Insofern eine Erhebung der CR-Rate nach anerkannten und definierten Kriterien wie nach International Working Group (IWG) 2007 oder Lugano erfolgt, wird eine Erhebung der Rückbildung von klinisch nachweisbaren Krankheitserscheinungen und krankheitsbezogener Symptome von unmittelbarer Relevanz für Patient:innen sichergestellt. Ein vollständiges Ansprechen (CR) ist somit gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung.</p>	<p>Die objektive Ansprechrate (ORR) besteht aus den Komponenten komplette und partielle Remission (CR und PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis der IWG-Kriterien von 2007. Das Erreichen einer CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die verwendeten IWG-Kriterien berücksichtigen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bristol Myers Squibb ist der Ansicht, dass eine komplette oder partielle Remission (im Sinne von CR bzw. PR), verbunden mit einer für Patient:innen spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, für die Nutzenbewertung als patientenrelevant zu betrachten ist.</p> <p>Um eine Bewertung über die Aussagekraft einer klinischen Studie vornehmen zu können, werden für das Anwendungsgebiet patientenrelevante Endpunkte erhoben. Bei der Yescarta®-Studie ZUMA-1 wurde, neben relevanten Endpunkten wie dem Progressionsfreien Überleben (progression-free survival, PFS) oder der Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR), der Endpunkt ORR als patientenrelevanter Endpunkt erhoben und zudem als primärer Endpunkt definiert. Der primäre Endpunkt bezieht sich auf ein, vor Studienbeginn festgelegtes, primäres Ziel der Studie. Der Endpunkt ORR ist eine klinisch relevante und objektive Kenngröße bei einarmigen Studien und stellt im klinischen Versorgungsalltag einen wichtigen Prognosefaktor mit Relevanz für Therapieentscheidungen dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bitte um Berücksichtigung von patientenrelevanten Endpunkten wie ORR in der Bewertung und bei der Ableitung des Zusatznutzens.</p>	<p>fast ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. – wachstums.</p> <p>Die ORR bewertet durch das ärztliche Prüfpersonal war der primäre Endpunkt der Studie ZUMA-1. Die Ergebnisse für den Endpunkt ORR werden im vorliegenden Dossier in Bezug auf die FAS-Population und basierend auf dem Datenschnitt vom 11. August 2018 dargestellt. Eine aktualisierte Auswertung basierend auf dem 60-Monats-Datenschnitt liegt nicht vor.</p> <p>Die Ansprechrate für Personen mit DLBCL liegt bei 79 %, für Personen mit TFL bei 76 % und für Personen mit PMBCL bei 67 %. Für die Gesamtpopulation liegt das Ansprechen bei 77 %, wobei 55 % der Patientinnen und Patienten eine komplette Remission erzielen. Zusätzlich wurde die ORR auch durch zentrale Begutachtung bewertet. Hierbei liegt das Ansprechen für Personen mit DLBCL und TFL jeweils bei 67 % und für Personen mit PMBCL bei 78 % Für die Gesamtpopulation lag das Ansprechen bei 68 %, wobei 50 % der Patientinnen und Patienten eine komplette Remission erzielten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen für beide Patientengruppen nicht möglich.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 30ff S. 31ff	<p>Spezifische Anmerkung zur Erfassungsdauer von unerwünschten Ereignissen (UE):</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA merkt an, dass ab drei Monaten nach der Infusion mit Yescarta® (Axicabtagen-Ciloleucel) nur noch ausgewählte S(UE) im Dossier dargestellt wurden.</p> <p><i>„Mit dem Protokollamendment sollten behandlungsbezogene SUE dann über den gesamten Studienzeitraum erfasst werden, was einer selektiven und subjektiven Erhebung gleichkommt. Eine systematische Erfassung der UE ist somit auf einen eingeschränkten Zeitraum (bis maximal 3 Monate nach Infusion) beschränkt. Unklar ist auch, warum nach 3 Monaten nur noch gezielte (S)UE dargestellt wurden.“</i></p> <p><i>„Durch die Neuartigkeit des Therapieansatzes ist unklar, ob auch zu späteren Phasen andere (S)UE auftreten könnten.“</i></p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Aus Sicht von Bristol Myers Squibb wird ein Erfassungszeitraum von drei Monaten für (S)UE als angemessen angesehen, da es sich bei der Therapie mit Yescarta®, sowie bei allen im Anwendungsgebiet</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zugelassenen CAR-T-Zelltherapien, um eine einmalige Infusion handelt und unerwünschte Ereignisse in einem begrenzten Zeitraum nach der Verabreichung auftreten.</p> <p>In der Yescarta®-Studie ZUMA-1 erfolgte die Erfassung von UE bis Monat Drei nach der Infusion mit Yescarta®. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts war dieser Dreimonatszeitraum von allen Patient:innen abgeschlossen. Zum zweiten Datenschnitt wurden UE für alle Studienteilnehmer (in Folge einer Anpassung des Nachbeobachtungszeitraumes) bis zu 24 Monate nachbeobachtet. Bei den erfassten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) handelt es sich um für CAR-T-Zelltherapien allgemein bekannte und spezifische Nebenwirkungen, die grundsätzlich erwartbar und behandelbar sind und die in einem zeitlich begrenzten Zeitraum nach der Infusion auftreten und reversibel sind.</p> <p>Im Versorgungsalltag als spezifische UEs von CAR-T-Zelltherapien bekannt sind das Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologische Toxizitäten. Beide treten zeitlich begrenzt meist innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach Infusionsgabe auf (Murthy 2019; Yáñez 2019).</p> <p>Weiterhin häufig auftretende UEs bei Therapien zur Behandlung hämato-onkologischen Erkrankungen, wie dem aggressiven B-Zell-NHL, sind hämatologische Ereignisse wie Neutropenie, Anämie und</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Thrombozytopenie. Auch diese UEs sind im Versorgungsalltag erwartbar, bekannt und handhabbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bitte um Anerkennung der im Dossier präsentierten Erfassungs-/Nachbeobachtungszeiträume von (S)UE in der Bewertung und bei der Ableitung des Zusatznutzens.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie Stand: Juli 2022*. ICD10: C83.3. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>, abgerufen am: 31.08.2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Nutzenbewertung: Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022, von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5751/2022-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel_D-820.pdf, abgerufen am: 31.08.2022.
3. Gilead Sciences GmbH 2022. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®): Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien: Modul 4 A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5748/2022_05_13_Modul4A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf, abgerufen am: 31.08.2022.
4. IQWiG 2022. *IQWiG-Berichte – Nr. 1402: Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung) 11.08.2022; 1.0; Auftrag: G22-19; Version: 1.0; Stand: 11.08.2022: Dossierbewertung*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5750/2022-05-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-820.pdf, abgerufen am: 31.08.2022.
5. Johnson P. W. M. und Davies A. J. 2008. *Primary mediastinal B-cell lymphoma*. Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2008 (1), S. 349–358.
6. Locke F. L., Ghobadi A., Jacobson C. A. et al. 2019. *Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial*. The Lancet Oncology 20 (1), S. 31–42.
7. Murthy H., Iqbal M., Chavez J. C. et al. 2019. *Cytokine Release Syndrome: Current Perspectives*. Immunotargets Ther. 8 (-), S. 43–53.
8. Smith A., Crouch S., Lax S. et al. 2015. *Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network*. British journal of cancer 112 (9), S. 1575–1584.
9. Yáñez L., Sánchez-Escamilla M. und Perales M.-A. 2019. *CAR T Cell Toxicity: Current Management and Future Directions*. HemaSphere 3 (2), S. 186.

5.7 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	05. September 2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel / Yescarta®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen.</p> <p>Eine erste Nutzenbewertung der Anwendungsgebiete des rezidivierten oder refraktären DLBCL und des rezidivierten oder refraktären PMBCL fand im Jahr 2018 statt. Der Beschluss vom 02. Mai 2019 wurde bis zum 15. Mai 2022 mit der Begründung befristet, dass die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel einen neuartigen Therapieansatz darstellt, dessen langfristige Effekte, insbesondere hinsichtlich einer potentiellen Heilung der Patienten, zum Zeitpunkt der Beschlussfassung nicht vollumfänglich beurteilt werden können [1].</p> <p>Am 15. August 2022 hat der Gemeinsame Bundesausschuss für die Anwendungsgebiete DLBCL und PMBCL eine Neubewertung nach Fristablauf veröffentlicht, welche Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat 2018 mit Tisagenlecleucel das erste CAR-T Zell-Produkt in Deutschland auf den Markt gebracht. Tisagenlecleucel ist zur Behandlung der rezidivierten oder refraktären akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (ALL) bei</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren, zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Vortherapien sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen.	Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzen bewertung, S. 25	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass Rezidive in einer kurativen Therapiesituation in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Mit dem Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ und „Dauer des Ansprechens“ wird in der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-1 die rezidivfreie und damit krankheitsfreie Zeit der Studienteilnehmer erfasst.</p> <p>Der G-BA stellt weiterhin fest, dass für Patienten mit einem kompletten Ansprechen von einer Krankheitsfreiheit ausgegangen werden kann. Die Abschwächung schwerwiegender Symptome und die spürbare Linderung der Erkrankung stellen laut G-BA Verfahrensordnung eine deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens dar [2]. Bei einer Krankheitsfreiheit kann von der Abwesenheit von Symptomen sowie von der maximal möglichen Linderung der zugrundeliegenden Erkrankung ausgegangen werden.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Novartis stimmt daher der Aussage des G-BA zu, dass das Erreichen und die Dauer des kompletten Ansprechens ein patientenrelevanter Endpunkt ist, insbesondere im Kontext einer möglicherweise kurativen Therapiesituation.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S.26	<p>Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunkts „komplettes Ansprechen“ verweist der G-BA auf den Kontext einer kurativen Therapiesituation. Aufgrund der limitierten Datenlage und der Neuartigkeit des Therapieansatzes könne jedoch nicht abschließend beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Personen möglich sei.</p> <p>Seit Erstzulassung der CAR-T-Zelltherapien im Jahr 2018 in Deutschland liegen mittlerweile umfassende Erfahrungen mit dem vorliegenden Therapieansatz vor. CAR-T-Zellen werden in deutschen und internationalen Therapieleitlinien empfohlen [3]. Im vorliegenden Herstellerdossier werden Daten mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 5 Jahren berichtet. Dementsprechend kann die CAR-T-Zelltherapie mittlerweile als etablierter Therapieansatz bezeichnet werden.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom gibt zum Thema Rehabilitation und Nachsorge an, dass sich die meisten Krankheitsrückfälle beim DLBCL innerhalb der ersten zwei Jahre ereignen [4]. Bei fehlenden Hinweisen auf einen Krankheitsrückfall werden die Nachsorgeintervalle sukzessive verlängert.</p> <p>Die Überlebensraten von mit CAR-T-Zelltherapien behandelten Patienten liegen in erheblichem Ausmaß über denen der mit konservativen Therapien behandelten Patienten, wie auch im vorliegenden Herstellerdossier gezeigt wird. 42,6% der Patienten waren auch 5 Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel in der Studie ZUMA-1 noch am Leben. Auf Basis dieser und anderer Langzeitdaten zu CAR-T-Zelltherapien kann für einen Teil der Patienten von einem kurativen Therapieansatz ausgegangen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Novartis hat daher der Therapieansatz der CAR-T-Zelltherapie sein kuratives Potential in der Indikation DLBCL in Langzeitstudien gezeigt. Aus diesem Grund kann ein komplettes Ansprechen mit vollständiger Krankheitsfreiheit als</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenrelevanter Endpunkt zweifelsohne für die Nutzenbewertung anerkannt werden.	
S.65	<p>Weitere Evidenz aus Versorgungsdaten: EBMT Register Daten werden nicht berücksichtigt</p> <p>Der G-BA berücksichtigt Daten des EBMT-Registers nicht für die Nutzenbewertung. Er begründet dies unter anderem damit, dass in das Register bzw. die vorliegende Datenauswertung ausschließlich Personen eingeschlossen werden, die Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben: „Ein Analyseset aller Personen, die auf den Erhalt von Axicabtagen-Ciloleucel hin geprüft wurden bzw. einer Leukapherese oder konditionierenden Chemotherapie unterzogen wurden, liegt nicht vor. Als ein inhärenter Teil der Therapie mit einem CAR-T-Zellen-Produkt sollten diese bei den Analysen berücksichtigt werden (ITT-Prinzip). Dementsprechend können keine belastbaren Aussagen zu Wirksamkeitsendpunkten aus den Registerdaten abgeleitet werden.“</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt einen Statusreport (Datenschnitt vom 7. Dezember 2021) der im Rahmen der Zulassung beauftragten EBMT-Registerstudie KT-EU-471- 0117 vor. Dabei handelt es sich um eine einarmige multizentrische Beobachtungsstudie zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Axi-Cel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 391 Personen in die Studie eingeschlossen, wobei von 341 Personen Daten für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse nach 100 Tagen vorlagen. Insgesamt wurden 1.173 Personen auf einen Einschluss in die Registerstudie hin überprüft. Von diesen wurden 782 Personen aufgrund fehlender Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Die Hintergründe für diese große Anzahl ausgeschlossener Patientinnen und Patienten sowie die konkreten Ausschlussgründe sind unklar.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit der Dokumentation der Patienten, die eine Axicabtagen-Ciloleucel-Therapie erhalten haben, erfüllt der pU die Auflage der EMA zur Durchführung einer Post-authorization safety study [5]. Durch die Datensammlung von Patienten, die CAR-T-Zelltherapien erhalten sollen sowohl akademische als auch regulatorische Fragestellungen beantwortet werden. Im Jahr 2021 waren Daten zu über 700.000 Patienten mit einer Stammzelltransplantation sowie mehr als 3.000 Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie in das EBMT-Register eingegangen [6].</p> <p>Aus Sicht von Novartis bietet das EBMT-Register eine umfassende und wertvolle Quelle für Versorgungsdaten, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte.</p>	<p>Eine Verzerrung aufgrund eines Selektionseffektes kann daher nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung räumten medizinische Sachverständige methodische Probleme bei der Datenerfassung im EBMT-Register ein. Aufgrund der beschriebenen Limitationen der EBMT-Registerstudie wird diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA schätzt die vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich mit den Studien ZUMA-1 und SCHOLAR-1 als für die Nutzenbewertung ungeeignet ein und zieht sie nicht für die Nutzenbewertung heran.</p> <p>Der G-BA begründet dies unter anderem durch die unzureichende Information zur Confounder-Identifizierung sowie durch eine</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Strukturungleichheit der Populationen und das Fehlen relevanter Charakteristika.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Novartis merkt an, dass es sich bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet um mehrfach vorbehandelte Patienten handelt, deren mediane Überlebenszeit gemäß Daten der SCHOLAR-1 Studie nur noch 4,3 Monate beträgt und für die lediglich limitierte Behandlungsoptionen und keine Standardtherapie zur Verfügung stehen. Aufgrund des Mangels eines Therapiestandards, der Seltenheit der Erkrankung und den vielversprechenden Ergebnissen von CAR-T-Therapien ist die Durchführung einer prospektiven Interventionsstudie mit zeitlich paralleler Kontrollintervention erschwert.</p> <p>Wie auch das IQWiG im Rapid Report zur Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen anmerkt, kann es im Kontext der Bewertung medizinischer Interventionen bei seltenen, insbesondere sehr seltenen Erkrankungen dennoch notwendig sein oder auch politisch gewünscht sein, Kompromisse bei der Aussagesicherheit einzugehen [7]. Novartis merkt daher an, dass im Falle von seltenen Erkrankungen ohne Therapiestandard eine Akzeptanz von externen Kontrollstudien notwendig ist.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel. 2019 [abgerufen am 05.09.2022]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4, in Kraft getreten am 17. August 2022. 2022 [abgerufen am 05.09.2022]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022 [abgerufen am 05.09.2022]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft - Deutsche Krebshilfe - AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.01, Juni 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL. 2022 [abgerufen am 05.09.2022]. Abrufbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>.
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: YESCARTA. International non-proprietary name: axicabtagene ciloleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004480/0000. 2018 [abgerufen am 05.09.2022]. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). The EBMT Patient Registry. 2021 [abgerufen am 05.09.2022]. Abrufbar unter: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 241. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. Rapid Report. Auftrag MB13-01, Version 1.0, Stand: 05.09.2014. 2014 [abgerufen am 05.09.2022]. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/mb13-01_rapid-report_studien-bei-seltenen-erkrankungen.pdf.

5.8 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller

Datum	5.9.2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2022 eine Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Axicabtagen-Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder einem rezidiviertem oder refraktärem primär mediastinalen B-Zell-Lymphom (PMBCL), die jeweils bereits zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben. Die ursprünglichen Bewertungen im Jahr 2019 wurden vom G-BA befristet.</p> <p>In der aktuellen Bewertung erachtet die G-BA-Geschäftsstelle lediglich die zulassungsbegründete Studie als relevant für die Nutzenbewertung. Der vom Hersteller vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber der Kontrollstudie SCHOLAR-1 wird aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Kohorten nur ergänzend dargestellt. In der zusammenfassenden Darstellung stellt der G-BA die Ergebnisse der Zulassungsstudie lediglich deskriptiv dar. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (wie z.B. zu Objektiven Ansprechrate oder PFS) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzenträgend einstuft.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz im vorgelegten indirekten Vergleichen insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	05.09.2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta®
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®; im Folgenden Axi-Cel) gemäß § 35a SGB V durch den G-BA, die am 15.08.2022 veröffentlicht wurde (1).</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Axi-Cel im Anwendungsgebiet rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</p> <p>Das DLBCL sowie das PMBCL sind besonders aggressiv verlaufende Subtypen der Non-Hodgkin-Lymphome, die für die Behandlung speziell in der refraktären/rezidierten Situation eine enorme Herausforderung mit hohem ungedecktem klinischem Bedarf darstellen.</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Loncastuximab tesirine für den europäischen Markt, welches sich derzeit in der Indikation DLBCL im europäischen Zulassungsverfahren befindet. Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Axi-Cel, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie des rezidierten oder refraktären DLBCL von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu Aspekten der Patientenrelevanz der Endpunkte Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Bestes Ansprechen und Progressionsfreies Überleben, sowie der</p>	<p>Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Operationalisierung des Endpunktes Objektive Ansprechrate in der Studie ZUMA-1.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 23, 25, 26 und 27	<p>Zitate aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Seite 23: „Der Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt. Es handelt sich um den primären Endpunkt der Studie ZUMA-1, der jedoch als nicht patientenrelevant bewertet wird.“</p> <p>Seite 25: „Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz in der vorliegenden Operationalisierung nicht berücksichtigt.“</p> <p>Seite 26: „Der Endpunkt „Bestes Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</p> <p>Seite 27: „Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Ansprechen auf eine onkologische Therapie, das beste Ansprechen, die Ansprechdauer sowie das Progressionsfreie Überleben (PFS) eines Patienten im betreffenden Anwendungsgebiet sind aus Sicht von Sobi als patientenrelevant zu erachten.</p> <p>Wie bereits für die allogene Stammzelltransplantation durch das IQWiG anerkannt, bedeutet gerade aufgrund des kurativen Ansatzes der Axi-Cel-Therapie ein Rezidiv oder ein Progress der Erkrankung ein gravierendes und einschlägiges Ereignis, das als patientenrelevanter Endpunkt in der Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte (2).</p> <p>Entsprechend wird die Erhebung des PFS als zentraler Endpunkt durch die Zulassungsbehörden EMA und FDA aufgrund seiner hohen Relevanz zur Bewertung des Behandlungserfolgs onkologischer Therapien stets gefordert (3, 4).</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) entsprechend der IWG-Kriterien von 2007 werden ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. –wachstums berücksichtigt. Die von Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>
Seite 23-24	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Seite 23 bis 24: „Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, ob und wie patientenberichtete Symptome erhoben wurden und, falls diese erhoben wurden, wie sie in die Bewertung des CR einfließen. Aus den Unterlagen des Studienberichts geht lediglich hervor, dass im</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rahmen der Erfassung des Ansprechens auf die Therapie eine körperliche Untersuchung durchgeführt wurde. Es bleibt unklar, welche Inhalte die körperliche Untersuchung hatte (wurden z. B. systematisch bestimmte Symptome erfragt?). Unklar bleibt, wie die körperliche Untersuchung über die Studienzentren hinweg standardisiert wurde.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die kombinierte Immuntherapie von Patienten mit DLBCL hat in der Indikation enorme Behandlungsfortschritte mit sich gebracht. Befinden sich Patienten jedoch in einem refraktären/rezidierten Zustand, stellt dies große Herausforderungen an die Therapie dieser Patienten. Eine mögliche kurative Therapie für rezidierte/refraktäre Patienten nach zwei Vortherapien bildet die allogene Stammzelltransplantation (5). Dabei sind das Alter des Patienten sowie der Allgemeinzustand und ggf. bestehende Komorbiditäten von Relevanz (5). So sind gerade ältere oder kranke Patienten häufig nicht mehr für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet. Weiterhin geht diese Therapie mit erheblichen Mortalitätsrisiken einher und hängt zusätzlich von der Verfügbarkeit eines Spenders ab. Die meisten betroffenen Patienten begaben sich somit in der refraktären/Rezidivsituation ohne eine CAR-T-Zell-Therapie in einen palliativen Therapieansatz</p>	<p>Die objektive Ansprechrate (ORR) besteht aus den Komponenten komplette und partielle Remission (CR und PR). Die Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Basis der IWG-Kriterien von 2007. Das Erreichen einer CR ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die verwendeten IWG-Kriterien² berücksichtigen</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(6). Die Lebenserwartung der Patienten ist entsprechend sehr gering (7).</p> <p>Patienten in dieser Therapielinie können refraktär gegenüber der initialen Chemotherapie sein, nach autologer Stammzelltransplantation ein Rezidiv erleiden oder aber für eine Stammzelltransplantation ungeeignet sein bzw. sich wegen der verbundenen Risiken gegen einen solchen Eingriff entscheiden. Diese spezielle Patientenpopulation bedarf einer durch die Erfahrung des Arztes individualisierten Therapie. Standardisierte Leitlinienempfehlungen zur Therapie, zur Verlaufskontrolle sowie zur Methode der Erhebung des Therapieerfolgs existieren in diesem Stadium der Erkrankung nicht (5). Der klinische Alltag in der Behandlung gestaltet sich nicht nach systematischem Vorbild. Somit unterliegt das klinische Vorgehen bei der Erhebung des Endpunktes objektives Ansprechen der ärztlichen Entscheidung. Eine prädefinierte Methodik zur Bewertung des Patienten unter Therapie würde entsprechend nicht den klinischen Alltag widerspiegeln (8) und somit aus medizinischer Sicht zu einer gerichteten Beeinflussung der Studienergebnisse führen. Die Operationalisierung des Endpunkts Objektive Ansprechrates wie in der ZUMA-1-Studie erhoben bildet folglich adäquat den medizinischen Standard in der Versorgungsrealität ab und ist anzuerkennen.</p>	<p>fast ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. – wachstums.</p> <p>Die ORR bewertet durch das ärztliche Prüfpersonal war der primäre Endpunkt der Studie ZUMA-1. Die Ergebnisse für den Endpunkt ORR werden im vorliegenden Dossier in Bezug auf die FAS-Population und basierend auf dem Datenschnitt vom 11. August 2018 dargestellt. Eine aktualisierte Auswertung basierend auf dem 60-Monats-Datenschnitt liegt nicht vor.</p> <p>Die Ansprechrates für Personen mit DLBCL liegt bei 79 %, für Personen mit TFL bei 76 % und für Personen mit PMBCL bei 67 %. Für die Gesamtpopulation liegt das Ansprechen bei 77 %, wobei 55 % der Patientinnen und Patienten eine komplette Remission erzielen. Zusätzlich wurde die ORR auch durch zentrale Begutachtung bewertet. Hierbei liegt das Ansprechen für Personen mit DLBCL und TFL jeweils bei 67 % und für Personen mit PMBCL bei 78 %. Für die Gesamtpopulation lag das Ansprechen bei 68 %, wobei 50 % der Patientinnen und Patienten eine komplette Remission erzielten. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung des Ansprechens bzw. der Rate an kompletten Remissionen für beide Patientengruppen nicht möglich.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel. 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 742: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. 2019.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017.
4. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. 2018.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.
6. Klyuchnikov E, Bacher U, Kroll T, Shea TC, Lazarus HM, Bredeson C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? Bone Marrow Transplant. 2014;49(1):1-7.
7. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2016;51(1):51-7.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel. 2022.

5.10 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie

Datum	30. August 2022
Stellungnahme zu	Axicabtagen Ciloleucel (Nutzenbewertung vom 15.08.2022)
Stellungnahme von	<i>DAG-HSZT, DGHO</i>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seinem Beschluss vom 02.05.2019 zu Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL bzw. PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien festgestellt, dass das Ausmaß des Zusatznutzens jeweils nicht qualifizierbar ist. Jetzt wurde eine Neubewertung des Nutzens vorgenommen und das Stellungnahmeverfahren am 15.08.2022 eröffnet.</p> <p>Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht zweifellos darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierten Klinischen Prüfungen. Solche sind bisher nicht erfolgt und in absehbarer Zeit auch nicht zu erwarten.</p> <p>Insofern kann der Ansatz des G-BA nachvollzogen werden, zur Nutzenbewertung auch Daten geringerer Evidenzstärke zu berücksichtigen. Allerdings darf sich diese Strategie nicht auf die Zulassungsstudie beschränken und die mittlerweile verfügbare umfangreiche Peer-reviewed Evidenz aus formalen Gründen außer Acht lassen, deren Limitationen in der Summe eher geringer einzuschätzen als die offensichtlichen der Zulassungsstudie (überschaubare Anzahl von Patienten mit eng definiertem Risikoprofil unter non-komparativen Studienbedingungen im US-Gesundheitssystem). Dies umso weniger, als der G-BA mit der Intention der Qualitätssicherung im Vorbeschluss die Dokumentation der Behandlungsverläufe mit Axicel im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) verpflichtend gemacht hat, und publizierte Auswertungen dieser Dokumentationen mittlerweile vorliegen.</p> <p>Daher möchten wir folgende Ergänzungen bzw. Modifikationen vorschlagen:</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

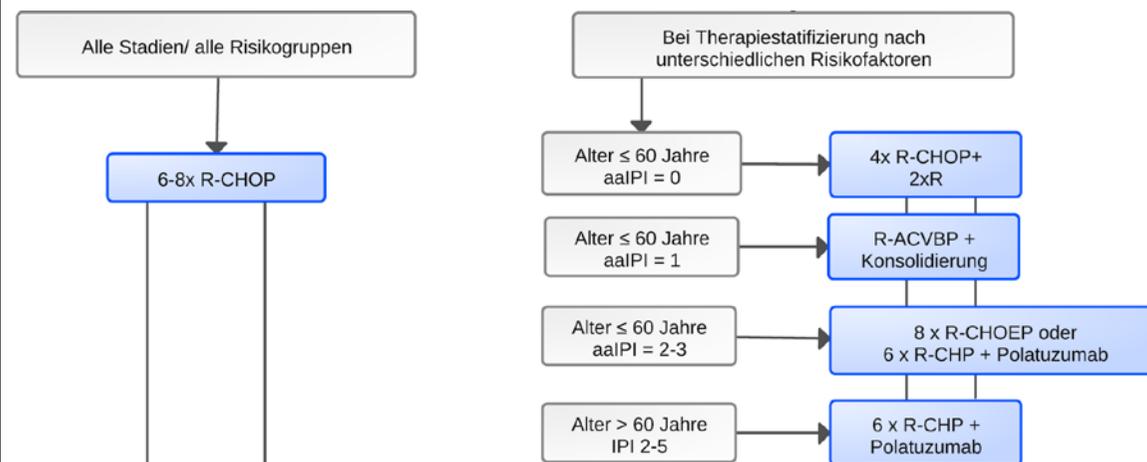
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Berücksichtigung der mittlerweile publizierten großen Registeranalysen, insbesondere aus Europa, im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte OS, kuratives Potenzial, Sicherheit• Versuch der vergleichenden Analyse mit der einzigen potenziell kurativen Alternative alloSCT, zu der erste komparative Daten vorliegen• Berücksichtigung der ZUMA-7-Studie zur Extrapolation des patientenrelevanten Endpunktes Lebensqualität <p>Schließlich sei darauf hingewiesen, dass sich das Ergebnis der G-BA-Nutzenbewertung aus dem vorgelegten Dokument nicht ohne weiteres erschließt und speziell in der Zusammenfassung keine Erwähnung findet. Hier würde man sich eine klare Festlegung wünschen, selbst wenn das Ergebnis ist, dass es kein Ergebnis gibt.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	

2. Einleitung: Grundlagen

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) ist mit einer Inzidenz von 4-5 / 100000 in Europa das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom. Das DLBCL kann in jedem Lebensalter auftreten, ist mit einem Altersmedian jenseits des 70. Lebensjahrs jedoch präferenziell eine Erkrankung des älteren Menschen (1). Es führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie bei einem Teil der Patienten Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Der Therapieanspruch ist kurativ. Therapiestandard in der Erstlinie ist eine Chemoimmuntherapie mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. Je nach patientenindividuellem Internationalem Prognostischen Index (IPI) kann damit eine Heilungsrate von 55% bis 90% erreicht werden (2), so dass sich in jüngerer Zeit risikoadaptierte, IPI-geleitete Deeskalationen bzw. Intensivierungen des R-CHOP-Basisregimes etabliert haben (3)(**Abbildung 1**). Eine kürzlich abgeschlossene randomisierte Phase-3-Studie deutet darauf hin, dass die Behandlungsergebnisse durch die Hinzunahme von Polatumumab Vedotin zu R-CHOP möglicherweise weiter verbessert werden können (4).

Das primäre mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) wird in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation wie das DLBCL den großzelligen B-Zell-Lymphomen (LBCL) zugeordnet. Mit nur 2-3% der Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt stellt es eine seltene Entität dar (5). Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren, Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Die Erkrankung ist klinisch durch den namensgebenden, in der Regel großen Mediastinaltumor charakterisiert. Der Therapieanspruch ist ebenfalls kurativ. Mit einer am DLBCL orientierten Erstlinientherapie mit R-CHOP-basierten Therapieregimen, ggf. kombiniert mit konsolidierender Radiotherapie, können Heilungsraten von >80% erwartet werden (6). Ob diese Ergebnisse durch dosisintensivierte R-CHOP-Modifikationen verbessert werden können und auf diese Weise die Radiotherapie entbehrlich wird, ist Gegenstand aktueller Studien (7). Ein bemerkenswerter Unterschied zum DLBCL ist, dass ein eventuelles Therapieversagen fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie stattfindet, während explizite Rezidive äußerst selten sind (6-8).

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Primärtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)



Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen

3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie

Als Standardzweitlinientherapie sowohl des DLBCL als auch des PMBCL gilt bei geeigneten Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität (<50% der Primärtherapieversager) eine intensive Chemoimmuntherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autoSCT) (9). Aufgrund des in der Rezidivsituation häufig nur noch schlechten Ansprechens kann die autoSCT jedoch nur bei einem Drittel dieser Patienten tatsächlich durchgeführt werden (10, 11). Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten mit einem Rückfall gerechnet werden (10, 12). Dies bedeutet, dass bisher allenfalls gut 10% der Primärtherapieversager in der zweiten Linie erfolgreich einer potenziell kurativen Therapie zugeführt werden konnten, und somit die große Mehrzahl der Patienten meist sehr bald eine Drittlinientherapie benötigt.

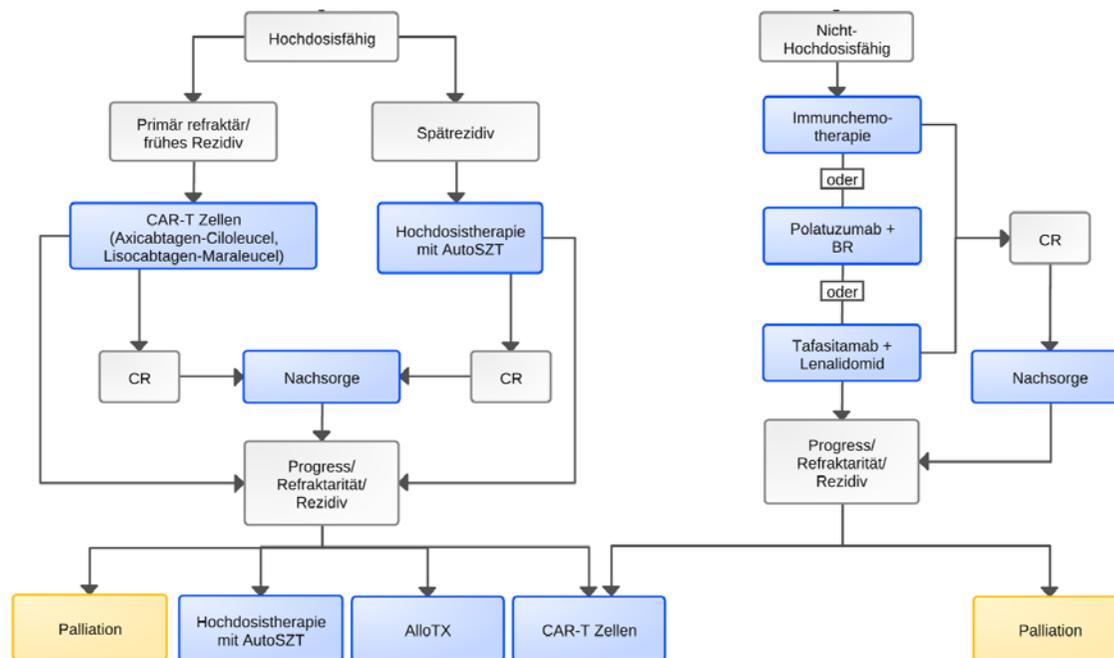
Patienten, die auf intensive chemoimmuntherapiebasierte Salvage-Strategien inkl. autoSCT nicht oder nicht dauerhaft angesprochen haben, galten bisher nur mit einer zellulären Immuntherapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT) als kurabel. Aufgrund der methodenimmanenten Toxizität eignet sich die alloSCT jedoch nur für ausgewählte jüngere Patienten (<65-70 Jahre). Bei den wenigen Patienten, die trotz grundsätzlicher Eignung dafür vorher keine autoSCT erhalten haben, könnte dieser Behandlungsweg versucht werden; die Erfolgsaussichten sind jedoch noch geringer als in der Zweitlinie (13).

Außerhalb zellulärer Therapien existiert beim DLBCL/PMBCL kein etablierter Standard mit kurativer Perspektive. Für Patienten, die keiner SCT unterzogen werden können, ist die Datenlage limitiert. Zwar suggerieren Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab oder Tafasitamab-Dauertherapie auch für diese Modalitäten kuratives Potenzial (14, 15). Für Polatuzumab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie stark relativiert werden (16-18); für Tafasitamab fokussierte die einarmige Zulassungsstudie auf Patienten mit günstigem Risiko, und Real-World-Analysen fehlen. Bis zum Beweis des Gegenteils ist daher davon auszugehen, dass es sich beim DLBCL nach zweimaligen Therapieversagen jenseits der Anwendbarkeit zellulärer Therapien in aller Regel um eine infauste, d.h. palliative Behandlungssituation handelt (3, 9) (**Abbildung 2**).

Vor diesem Hintergrund versprach die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL/PMBCL in dritter oder späterer Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelasener potenziell kurativer Therapieinstrumente. Neben Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) sind dies Tisagenlecleucel (Tisacel) und seit Kurzem auch Lisocabtagen Maraleucel (19-21). Mittlerweile konnten für Axicel in US-amerikanischen und europäischen Registerstudien die wesentlichen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der ZUMA-1-Zulassungsstudie bestätigt werden. Danach wird zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Axicel-Gabe regelhaft ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 35%-45% und ein Gesamtüberleben von >50% erreicht (22-27). Bemerkenswert ist, dass jenseits der 15. Monats nach Axicel-Infusion so gut wie keine Rezidivereignisse mehr auftreten, wobei die mediane Nachbeobachtungszeiten mit 12-14 Monaten noch kurz sind (22, 24, 25, 27). Höhergradige Zytokinfreisetzungssyndrome (CRS) werden bei <10% der Patienten, und höhergradige Neurotoxizitäten bei 15%-30% der Patienten beobachtet. Für die 3%-8% betragende Non-Relapse Mortality (NRM) sind jedoch vor allem Infektionen als Folge der teils protrahierten Neutropenien und des länger anhaltenden kombinierten T- und B-Zelldefekts nach Axicel-Therapie verantwortlich (24, 25, 27). Prädiktoren eines ungünstigen Behandlungsergebnisses sind einerseits

Tumoraktivitätsparameter wie die LDH, andererseits der Allgemeinzustand des Patienten zu Therapiebeginn (22, 24, 25, 27).

Abbildung 2: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Rezidivtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)



Seit ihrer Zulassung 2018 haben sich Axicel und Tisacel in Deutschland im Versorgungsalltag von Patienten mit DLBCL und PMBCL jenseits der zweiten Therapielinie etabliert. In mittlerweile 36 zur Anwendung eines oder beider Produkte qualifizierten Zentren (DAG-HSZT, Stand Juli 2022) wurden bis Ende 2021 insgesamt 702 CAR-T-Zelltherapien bei Patienten mit Lymphomerkkrankung entsprechend nach Maßgabe des GBA beim DRST registriert (einschließlich klinische Studien).

Erste wissenschaftliche Analysen des DRST-Datensatzes zur Routineversorgung mit CD19-gerichteten CAR-T-Zellen beim LBCL wurden publiziert und bestätigen im Wesentlichen die Gültigkeit der in den Zulassungsstudien berichteten Ergebnisse auch für die Anwendung in Deutschland (24, 28).

Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9	<p>1 Fragestellung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seinem Beschluss vom 02.05.2019 zu Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL bzw. PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien festgestellt, dass das Ausmaß des Zusatznutzens jeweils nicht qualifizierbar ist. Die Geltungsdauer des Beschlusses war bis zum 15.05.2022 befristet. Vor diesem Hintergrund wurde jetzt eine Neubewertung des Nutzens vorgenommen und das Stellungnahmeverfahren am 15.08.2022 eröffnet. Das IQWiG hat zu diesem Verfahren auftragsgemäß eine Ermittlung der Kosten der Therapie für die GKV und der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation beigesteuert (hierzu ein Kommentar am Ende dieser Stellungnahme).</p> <p><i>Kommentar:</i> Dass das Ziel des aktuellen Verfahrens eine Neubewertung des Nutzens von Axicel in den zugelassenen Indikationen ist, erschließt sich indirekt aus dem Text. Es wäre jedoch wünschenswert, wenn dieses Ziel irgendwo explizit formuliert wäre. Dies umso mehr, als sich das Ergebnis der G-BA-</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung aus dem vorgelegten Dokument nicht ohne weiteres erschließt und speziell in der Zusammenfassung keine Erwähnung findet.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
S. 10 ff	<p>2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien</p> <p><i>Allgemeine Vorbemerkung:</i> Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht zweifellos darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierten Klinischen Prüfungen. Solche sind weiterhin nicht erfolgt und dürften in absehbarer Zeit aufgrund fehlender praktikabler potenziell kurativer Vergleichstherapie jenseits der zweiten Therapielinie auch nicht stattfinden. Wie auf Seite 6 im Allgemeinen Teil ausgeführt, kommt die alternative potenziell kurative zelluläre Immuntherapie alloSCT aufgrund der Eligibilitätseinschränkung der Mehrzahl der betroffenen Patienten hierfür nicht in Frage. Eine autoSCT dürfte ebenfalls bei der großen Mehrzahl der Patienten in dieser Behandlungssituation weder möglich noch medizinisch sinnvoll sein. Dies umso mehr, als die Daten der ZUMA-7-Studie in zweiter Behandlungslinie auf eine signifikante Überlegenheit</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Axicel gegenüber einer auf eine autoSCT abzielende Therapiestrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte hindeuten (11).</p> <p>Vor diesem Hintergrund könnte die Konsequenz sein, sich auf den Standpunkt zu stellen, dass unter diesen Umständen eine quantitative Nutzenbewertung grundsätzlich nicht möglich ist. Allerdings birgt diese puristische Sichtweise die Gefahr, dass den betroffenen Patienten eine potenziell kurative Behandlungsoption bei ansonsten ausschließlich palliativen Alternativen dauerhaft vorenthalten wird.</p> <p>Insofern kann der Ansatz des G-BA nachvollzogen werden, zur Nutzenbewertung auch Daten geringerer Evidenzstärke zu berücksichtigen. Allerdings darf sich diese Strategie nicht auf die Zulassungsstudie beschränken und sämtliche verwertbare Peer-reviewed Evidenz aus formalen Gründen außer Acht lassen, deren Limitationen in der Summe eher geringer einzuschätzen als die offensichtlichen der Zulassungsstudie (überschaubare Anzahl von Patienten mit eng definiertem Risikoprofil unter non-komparativen Studienbedingungen im US-Gesundheitssystem). Schon die im Vergleich zu europäischen Daten unverhältnismäßig kurze Zeit von LA bis Anwendung (Median 17 Tage; in DRST 35d) deutet auf eine limitierte Übertragbarkeit der ZUMA-1-Daten auf die deutsche Behandlungsrealität hin (19, 24). Eine Berücksichtigung speziell der nationalen Registeranalysen erscheint u.a. auch deswegen geboten, weil der G-</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BA mit der Intention der Qualitätssicherung im Vorbeschluss die Dokumentation der Behandlungsverläufe mit Axicel im Deutschen Register für Stammzelltransplantation (DRST) verpflichtend gemacht hat, und ein Übergehen dieser hochrangig publizierten Auswertungen die Intentionen der Qualitätssicherungsrichtlinien konterkarieren würde.</p> <p>Daher möchten wir folgende Ergänzungen bzw. Modifikationen vorschlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung der mittlerweile publizierten großen Registeranalysen, insbesondere aus Europa, im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte OS, kuratives Potenzial, Sicherheit • Versuch der vergleichenden Analyse mit der einzigen potenziell kurativen Alternative alloSCT. Hierzu ist die Datenbasis zugegebenermaßen schmal, neben studienübergreifenden Vergleichen könnten aber eine CIBMTR-Registeranalyse (29) und eine Einzelzentrum-Intent-to-treat-Analyse (30) interessante Rückschlüsse bieten. Zu letzterer haben wir eine bislang unpublizierte Aktualisierung mit einer Nachbeobachtungszeit von 31(17-42) Monaten ergänzend beigefügt (Anlage 1) • Berücksichtigung der ZUMA-7-Studie zur Extrapolation des patientenrelevanten Endpunktes Lebensqualität (hier sollten die 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>Mit der Stellungnahme wurde keine Anlage 1 eingereicht.</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse aus der zweiten Linie in spätere Linien ohne nennenswertes Verzerrungsrisiko extrapolierbar sein) und auch des Vergleichs mit der Therapiealternative autoSCT</p> <ul style="list-style-type: none"> Die extensive Exegese der Primärstudie könnte dafür unter Verweis auf ihre offensichtlichen Limitationen, speziell für den deutschen Versorgungsalltag wesentlich gestrafft werden 	
S. 10 ff	<p>2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung</p> <p>Der Ausschluss sämtlicher RWA, die in den letzten 3 Jahren Evidenz beigesteuert haben, aus formalen Gründen erscheint nicht angemessen. Nutzeninformationen in Bezug auf OS sind durchaus ableitbar, außerdem ergänzende Informationen zu UE und NRM unter europäischen/deutschen Routineversorgungsbedingungen. Aus der ZUMA-7-Studie könnten zudem Informationen zur QOL extrapoliert werden.</p> <p>A. Die Vernachlässigung dieser sicher mit verschiedenen Mängeln versehenen, aber unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Einschränkungen in der Summe belastbaren Informationsquellen kann durch eine noch so hoch auflösende Nachanalyse der Primärstudie inklusive 5J-f/u-Daten nicht ausgeglichen werden. Weitere Einzelheiten s. vorangegangenen Absatz.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte einen Statusreport (Datenschnitt vom 7. Dezember 2021) der im Rahmen der Zulassung beauftragten EBMT-Registerstudie KT-EU-471- 0117 vor. Dabei handelt es sich um eine einarmige multizentrische Beobachtungsstudie zur Bewertung des Sicherheitsprofils von Axi-Cel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden 391 Personen in die Studie eingeschlossen, wobei von 341 Personen Daten für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse nach 100 Tagen vorlagen. Insgesamt wurden 1.173 Personen auf einen Einschluss in die Registerstudie hin überprüft. Von diesen wurden 782 Personen aufgrund fehlender Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Die Hintergründe für diese große Anzahl ausgeschlossener</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten sowie die konkreten Ausschlussgründe sind unklar. Eine Verzerrung aufgrund eines Selektionseffektes kann daher nicht ausgeschlossen werden. Im Rahmen der mündlichen Anhörung räumten medizinische Sachverständige methodische Probleme bei der Datenerfassung im EBMT-Register ein.</p> <p>Aufgrund der beschriebenen Limitationen der EBMT-Registerstudie wird diese für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
S. 25 f	<p>2.3.2 Morbidität (Dauer des Ansprechens, DOR)</p> <p>Die DOR ist insofern patientenrelevant, als dass das Erreichen einer CR bei DLBCL und PMBCL in der Regel mit Symptombefreiheit und berechtigter Heilungshoffnung einhergeht.</p> <p>Durch eine körperliche Untersuchung lassen sich generell keine über das PET-CT hinausgehenden Erkenntnisse beim DLBCL gewinnen.</p> <p>Kuration: die Spekulationen im Dossier widersprechen der wiss. Evidenz und der klinischen Erfahrung beim DLBCL: >80% des Therapieversagens in der Rezidisituation treten in den ersten 12 Monaten und >90% in den ersten 24 Mo auf (10, 12, 31). Nach zellulärer Immuntherapie wie alloHCT und CART-Therapie wird das Plateau noch schneller erreicht (12, 19, 22, 24, 25, 27, 30, 32, 33). Das</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risiko, nach einer Axicel-Therapie jenseits der 2-Jahres-LM an einem danach aufgetretenen Rezidiv zu sterben, dürfte daher geringer sein als das der NRM.</p> <p>DOR-relevante Ereignisse waren in ZUMA-1 nur Rezidiv bzw. zeitgleich auftretender Tod am Rezidiv. NRM wurde hingegen als Competing event behandelt (19). Insofern sind die Einlassungen zur Unvollständigkeit der NRM-Erfassung im Dossier weder korrekt noch stichhaltig (S.26).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S. 27	<p>2.3.2 Morbidität (Progressionsfreies Überleben, PFS)</p> <p>Vorhandensein von Symptomen bedeutet beim DLBCL/PMBCL in aller Regel Krankheitsaktivität und diese in aller Regel unmittelbaren Progress. Vorteil von PFS ist die Aggregation von Mortalität und Lymphom-bezogener Morbidität, und die bessere Vergleichbarkeit mit anderen Serien. Auch bei ausschließlicher Fokussierung auf die Mortalität lassen sich aus der PFS-Kurve wichtige Erkenntnisse ziehen, da ein progressions-/rezidivbedingtes PFS-Ereignis in jenseits der zweiten Linie beim DLBCL/PMBCL inkl. der hier untersuchten Varianten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein in der Folge auftretendes krankheitsbedingtes Todesereignis prädiziert: Etwa 50% dieser Patienten verstirbt innerhalb der nächsten 6 Monate, und > 80% innerhalb der nächsten 24 Monate (34, 35) (sowie GLA, unpublizierte Daten). Daher kann PFS als Surrogat fürs OS betrachtet werden, welches mit kürzerer Nachbeobachtungszeit als das OS selbst prognostische Aussagen zum Anteil von</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt von Mortalität und partiellem Ansprechen (PR) oder vollständigem Ansprechen (CR). Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Für die Operationalisierung einer Progression (bei PR) entsprechend der IWG-Kriterien von 2007 werden ausschließlich morphologische, bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. – wachstums berücksichtigt. Die von Patientinnen und</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten mit Langzeit-Überleben bzw. Kuration ermöglicht, und sollte zumindest unter diesem Aspekt bei der Nutzenbewertung nicht gänzlich außer Betracht gelassen werden.	Patienten wahrnehmbaren Symptome werden dabei aber nicht beachtet. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.
S. 27	<p>2.3.3 Lebensqualität</p> <p>Wie bereits angesprochen, könnte die ZUMA-7-Studie zur Extrapolation des patientenrelevanten Endpunktes Lebensqualität berücksichtigt werden (hier sollten die Ergebnisse aus der zweiten Linie in spätere Linien ohne nennenswertes Verzerrungsrisiko extrapolierbar sein)(11).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
S. 36	<p>3.1 Studiencharakteristika (Referenzhistologie)</p> <p>Transformed Follicular Lymphoma (TFL) ist keine Diagnose, die sich zwingend referenzpathologisch stellen lässt, da histologische Vorbefunde von Bedeutung sind, die dem Referenzpathologen in der Regel nicht vorliegen. Dies mag erklären, warum nicht alle TFL referenzpathologisch verifiziert werden konnten.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
S. 44 f	<p>3.2 Mortalität</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den 11 erneut behandelten Patienten dürfte es sich sämtlich um Therapieversager handeln. Insofern dürfte durch Beibehaltung dieser Population das OS nicht maßgeblich nach oben verzerrt worden sein.</p> <p>S. 45, Tabelle 11: Das mediane Überleben ist bei biphasischen (Plateau-bildenden) Überlebenskurven wenig aussagekräftig. Von Relevanz sind daher nur die Landmark-Schätzer (12, 24, 60 Mo).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>S. 48</p> <p>S.68 ff</p>	<p>3.5 Unerwünschte Effekte (s.a. 4.6)</p> <p>Zu Recht wird auf die lückenhafte bzw. fehlende Dokumentation von Spättoxizitäten in ZUMA-1 verwiesen. Mittlerweile breit publizierte RW-Daten aus Europa und den USA können hier ergänzende Informationen liefern (25-27, 36, 37). Die 1-Jahres NRM betrug in der deutschen und britischen RWA jeweils ca. 8%. Fatale UE waren dabei ganz überwiegend Infektionen, begünstigt durch die teils protrahierte Neutropenie, den protrahierten kombinierten B- und T-Zell-Defekt, und Gebrauch von Steroiden zur Behandlung von Neurotoxizität (24, 25).</p> <p>Morbidität und NRM nach Axicel vergleichen sich zur Standard-Alternative alloSCT günstig (29, 30).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 66f S.68 ff	<p>4.3 Diskussion der Mortalität</p> <p>Der Vergleich sollte besser mit dem Standard alloSCT geführt werden, insbesondere für Patienten, die schon eine autoSCT hinter sich haben, da die alloSCT neben der CART-Therapie die einzige Modalität mit gesichertem kurativem Potenzial ist. Zum Verhältnis Axicel/autoSCT könnte von ZUMA-7 extrapoliert werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
S. 72 S.68 ff	<p>6 Zusammenfassung</p> <p>Hier würde man sich anstatt einer abermaligen Wiederholung der analysierten Daten eine inhaltliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung wünschen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
IQWiG	<p>Anmerkungen zum IQWiG-Gutachten</p> <p><i>Fallzahlen – spezifische Anmerkungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PMBCL: Die Rezidivkinetik kann nicht ohne weiteres vom DLBCL extrapoliert werden, da Therapieversagen beim PMBCL typischerweise immer während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auftritt und Rezidive sehr selten sind (s. Einleitung dieser Stellungnahme). Insgesamt 	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>spielt das PMBCL aufgrund seiner Seltenheit für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation nur eine marginale Rolle. In der GLA/DRST-Analyse betrug der Anteil der PMBCL 5% der eingeschlossenen Diagnosen (24).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schritt 5: PFS 42-54% 2L ohne autoSCT deckt sich nicht mit der wissenschaftlichen Evidenz bzw. der erlebten Realität (SCHOLAR-1). Die zitierte Publikation von El Gnaoui erscheint für belastbare Querschlüsse zu diesem Punkt zu alt (2007) und zu klein (n=46). S. stattdessen die Registeranalyse von Maurer et al mit 1337 Studienpatienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Primärtherapiebeginn ein Therapieversagen hatten: Hier betrug das 5-Jahres-Überleben inklusive transplantierte Patienten weniger als 20%! (38) • Schritt 6a/7a: nach gut reproduzierten Daten erreicht nicht die Hälfte, sondern nur ein Drittel der Patienten, bei denen eine autoSCT intendiert ist, tatsächlich die Transplantation (10, 39). • Schritt 6b: Die Rezidivwahrscheinlichkeit nach autologer Transplantation in der Zweitlinienbehandlung ist bei Rituximab-basierter Primärtherapie eher bei 50% anzusetzen (10, 12). 	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Fallzahlen – grundsätzliche Anmerkung:</i></p> <p>Eine kleinteilige Fallzahlermittlung wie hier versucht erscheint wegen der hohen Fehleranfälligkeit aufgrund der komplexen Confounder nicht zielführend. Stattdessen könnten die Patientenzahl in der Zielpopulation nach folgender Faustregel geschätzt werden: 25% Primärtherapieversager (2, 38, 40), davon 50% AutoSCT-geeignet, 33% davon erreichen autoSCT, 50% davon rezidivieren <u>nicht</u> nach autoSCT -> <3% der Gesamtpopulation oder <12% der 1L-Versager werden durch autoSCT kuriert (wenn auf der non-autoSCT-Route das Outcome zumindest halb so gut ist wie auf der auto-Route). Bei einer Inzidenz von 0,004% (= ca. 3200) blieben $3200 \times 0.25 = 800$ Rezidive nach 1L pro Jahr. Abzüglich 12% erfolgreichem Salvage in 2L -> ca. 700 Patienten $\times 0.88$ im GKV-Fenster in >2L (>600 Patienten).</p> <p>Auch wenn Alterslimitationen bei der CAR-T-Zelltherapie eine deutlich kleinere Rolle zu spielen scheinen als bei den Transplantationen (27, 41) (sowie GLA/DRST,unpublizierte Daten), ist zu bedenken, dass aus Gründen der Komorbidität oder des Krankheitsprogresses längst nicht alle nominell in Frage kommenden Patienten einer CAR-T-Zelltherapie zugeführt werden können.</p> <p>In Betracht gezogen werden muss außerdem, dass das Vorrücken von Axicel in die 2. Linie die Zielpopulation künftig verkleinern wird. Und Axicel ist jenseits der zweiten Linie nicht das einzige CART-Produkt auf dem Markt.</p>	

Stellungnehmerin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Anmerkungen Jahrestherapiekosten:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Der NUB-Versorgungsanteil von ca. 15T€ ist mit einzukalkulieren.• Ca. 20-30% der mit Axicel behandelten Patienten benötigen eine intensivmedizinische Betreuung (22, 23, 25), deren Kosten die von Standard-DRG + NUB-Anteil ggf. übersteigen können.	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

- (1) Sant M, Allemani C, Tereanu C, De AR, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010 Nov 11;116(19):3724-34.
- (2) Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010 May 10;28(14):2373-80.
- (3) Lenz G, Chapuy B, Glass B, Keil F, Klapper W, Nickelsen M, et al. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. *Onkopedia* . 1-7-2022.
- (4) Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, trneny M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2021 Dec 14.
- (5) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022 Jun 22.
- (6) Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2018 Aug 23;132(8):782-90.
- (7) Camus V, Rossi C, Sesques P, Lequesne J, Tonnelet D, Haioun C, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv* 2021 Oct 12;5(19):3862-72.
- (8) Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011 Mar;22(3):664-70.
- (9) Lenz G, Fridrik MA, Klapper W, Schmitz N, Glass B. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. *Onkopedia Leitlinien*. 30-8-2019.
- (10) van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol* 2017 Feb 10;35(5):544-51.
- (11) Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche JF, Wannesson L, Cwynarski K, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022 Jul 15.
- (12) Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016 Nov 30;51(3):365-71.

- (13) Mielcarek M, Furlong T, O'Donnell PV, Storer BE, McCune JS, Storb R, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease after HLA-matched mobilized blood cell transplantation. *Blood* 2016 Mar 17;127(11):1502-8.
- (14) Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020 Nov 6;38(2):155-65.
- (15) Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, de VS, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021 Sep 1;106(9):2417-26.
- (16) Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, Kerkhoff A, Noerenberg D, Kaebisch E, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv* 2021 Jul 13;5(13):2707-16.
- (17) Northend M, Wilson W, Osborne W, Fox CP, Davies AJ, El-Sharkawi D, et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv* 2022 May 10;6(9):2920-6.
- (18) Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022 Jan 25;6(2):533-43.
- (19) Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019 Nov 30;20(1):31-42.
- (20) Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019 Dec 1;380(1):45-56.
- (21) Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020 Sep 1;396(10254):839-52.
- (22) Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol* 2020 May 13;38(27):3119-28.
- (23) Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, Rodig SJ, Chen PH, Wright K, et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J Clin Oncol* 2020 Jul 15;38(27):3095-106.
- (24) Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von TB, et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022 Mar 22;140(4):349-58.

- (25) Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA, Tholouli E, Menne T, Patel A, et al. A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. *Br J Haematol* 2022 Apr 29.
- (26) Kwon M, Iacoboni G, Reguera JL, Corral LL, Morales RH, Ortiz-Maldonado V, et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica* 2022 Jun 30.
- (27) Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu ZH, Siddiqi T, et al. Real-world Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Transplant Cell Ther* 2022 May 21.
- (28) Gagelmann N, Wulf GG, Duell J, Glass B, Heteren PV, von TB, et al. Hematopoietic stem cell boost for persistent neutropenia after CAR-T cell therapy: a GLA/DRST study. *Blood Adv* 2022 Jun 13.
- (29) Hamadani M, Gopal AK, Pasquini MC, Kim S, Qiu X, Ahmed S, et al. Allogeneic Transplant and CAR-T Therapy After Autologous Transplant Failure in DLBCL: A Noncomparative Cohort Analysis. *Blood Adv* 2022 Oct 21;6(2):486-94.
- (30) Dreger P, Dietrich S, Schubert ML, Selberg L, Bondong A, Wegner M, et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Adv* 2020 Dec 22;4(24):6157-68.
- (31) Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014 Nov 1;32(31):3490-6.
- (32) Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014 May 9;15(7):757-66.
- (33) Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, Litovich C, Finel H, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv* 2019 Feb 12;3(3):360-9.
- (34) Chow VA, Gopal AK, Maloney DG, Turtle CJ, Smith SD, Ujjani CS, et al. Outcomes of patients with large B-cell lymphomas and progressive disease following CD19-specific CAR T-cell therapy. *Am J Hematol* 2019 May 6;94(8):E208-E213.
- (35) Spiegel JY, Dahiya S, Jain MD, Tamaresis JS, Nastoupil L, Jacobs MT, et al. Outcomes of Patients with Large B-cell Lymphoma Progressing after Axicabtagene Ciloleucel. *Blood* 2020 Nov 6.
- (36) Dreger P, Dietrich S, Schubert ML, Selberg L, Bondong A, Wegner M, et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. *Blood Adv* 2020 Dec 22;4(24):6157-68.

- (37) Hamadani M, Gopal AK, Pasquini MC, Kim S, Qiu X, Ahmed S, et al. Allogeneic Transplant and CAR-T Therapy After Autologous Transplant Failure in DLBCL: A Noncomparative Cohort Analysis. *Blood Adv* 2022 Oct 21;6(2):486-94.
- (38) Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann Oncol* 2018 Aug 1;29(8):1822-7.
- (39) Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022 Dec 11;386(7):640-54.
- (40) Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, 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 May 25;381(9880):1817-26.
- (41) Pasquini MC, Hu ZH, Curran K, Laetsch T, Locke F, Rouce R, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020 Nov 10;4(21):5414-24.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Axicabtagen-Ciloleucel

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. September 2022
von 10:00 Uhr bis 11:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Dr. Finzsch

Frau Dr. Höhne

Frau Dr. Prasad

Frau Richter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Art

Frau Pfitzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Martin

Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Herr Poker

Herr Dr. Rosin

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb (BMS) GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Pedretti

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Stemmer

Frau Dr. Templin

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Glockner

Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e. V.:**

Frau Reimeir

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Lenz

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Bethge

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldete Teilnehmende für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Glaß

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**
(vfa):

Herr Dr. Busilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Guten Morgen, meine Damen und Herren! Es ist 10 Uhr. Ich begrüße Sie sehr herzlich zu der heutigen Sitzung des Unterausschusses. Sie werden sich wundern, warum ich jetzt hier sitze: Herr Hecken und Herr Zahn lassen sich entschuldigen. Deswegen muss ich ausnahmsweise einspringen und Sie durch diese Anhörungen führen.

Wir führen Wortprotokoll; deswegen wird auch alles, was heute hier gesprochen wird, natürlich auch den Unparteiischen zur Verfügung gestellt werden und entsprechend diskutiert und gewürdigt werden.

Wie gerade gesagt, es wird Wortprotokoll geführt. Deswegen bitte ich Sie, dass Sie immer, wenn Sie eine Wortmeldung haben, vorab noch einmal Ihren Namen zu sagen. Es ist nämlich auch für unsere Stenografen nicht immer so leicht zuzuordnen, wer gerade etwas gesagt hat. Hinsichtlich des Aufrufens erkenne ich Sie immer am besten, wenn Sie ein „X“ in den Chat setzen. Wenn Sie analog winken, ist es manchmal für mich ein bisschen schwierig zu erkennen, weil ich nicht alle Fenster auf einmal vor mir habe. – Das war es eigentlich zu den Housekeeping Rules, die Ihnen, glaube ich, bereits hinlänglich bekannt sind. Nichtsdestotrotz lohnt es sich, das immer noch einmal erwähnt zu haben.

Beginnen wir nun mit der Anhörung zu Axicabtagen-Ciloleucel. Hier haben wir eine erneute Bewertung nach Fristablauf. Wir hatten dieses Verfahren schon einmal vor einiger Zeit und haben uns nun die neuen Daten erneut angeschaut.

Zu diesem Verfahren sind wir dankbar für viele Stellungnehmer. Schriftlich Stellung genommen hat Gilead Sciences als betroffener pharmazeutischer Unternehmer. Von den Klinikern war die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapien dabei. Des Weiteren haben viele pharmazeutische Unternehmen Stellung genommen, nämlich MSD, Roche, Galapagos Biopharma, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Swedish Orphan Biovitrum, und ferner sowohl der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie als auch der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich gehe jetzt einmal diejenigen durch, die heute anwesend sein sollten, und ich bitte Sie um ein akustisches Signal, ob Sie anwesend sind: Von Gilead sind Herr Finzsch, Frau Dr. Höhne, Frau Richter und Frau Dr. Prasad zugeschaltet. Von den Klinikern, der DGHO, sind Herr Professor Dr. Chapuy und Herr Professor Dr. Lenz bislang nicht zugeschaltet. Da bitte ich bei uns im Sekretariat ein bisschen aufmerksam zu bleiben, falls sich jemand noch einwählt. Zugeschaltet für die DGHO ist Herr Professor Wörmann, ebenso von der DAG-HSZT Herr Professor Dr. Bethge und Herr Professor Dr. Dreger sowie Herr Professor Dr. Glaß für die German Lymphoma Alliance.

Dann geht es weiter mit den Vertretern der pharmazeutischen Industrie: Zugeschaltet sind Frau Pfitzer und Frau Dr. Art von MSD, Frau Dr. Riplinger und Herr Martin von Roche, Herr Dr. Wilken und Frau Reimeir vom BPI sowie Herr Poker von Galapagos Biopharma. Herr Dr. Rosin von Galapagos ist noch nicht eingewählt. Zugeschaltet sind ferner Frau Pedretti und Frau Dr. Möhlenbrink von BMS, Herr Dr. Stemmer und Frau Dr. Templin von Novartis, Frau Dr. Glockner und Frau Dr. Thomsen von Swedish Orphan sowie Herr Dr. Busilliat vom vfa. – Soweit ich es mitbekommen habe, funktionieren alle Mikrofone; das ist immer schon die erste Herausforderung.

Dann bitte ich jetzt die Vertreter der pharmazeutischen Industrie von der Firma Gilead, die ersten einführenden Worte zur Vorstellung und zu Ihrer Stellungnahme zu sagen. Wer macht das von Gilead? – Herr Finzsch, bitte, legen Sie los.

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Gerne möchte ich vorab meine Kolleginnen vorstellen, die mich heute begleiten. Zum einen

ist das Frau Dr. Vidya Prasad aus der Abteilung Market Access, die die Dossiererstellung betreut hat, Frau Swantje Richter als Biostatistikerin und Frau Dr. Kristin Höhne aus der Abteilung Medical Affairs. Mein Name ist Markus Finzsch, und ich bin innerhalb der Abteilung Market Access für die Produkte der Zelltherapie und Onkologie verantwortlich.

Axicabtagen-Ciloleucel – ich werde hierfür die Abkürzung Axi-Cel verwenden – ist bereits im August 2018 von der Europäischen Kommission zugelassen worden, und zwar zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom, DLBCL, und mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom, PMBCL, nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Auf dieses Anwendungsgebiet bezieht sich die heutige Anhörung.

Darüber hinaus wurde Axi-Cel am 21. Juni 2022 von der Europäischen Kommission zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom, FL, nach drei oder mehr systemischen Therapien zugelassen. Am 16. September 2022 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur Axi-Cel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und hochmalignem B-Zell-Lymphom, HGBL, das innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, empfohlen.

Basis der Zulassung im heute zu besprechenden Anwendungsgebiet Drittlinie DLBCL und PMBCL ist die ZUMA-1-Studie, eine prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie. Ebenfalls auf Basis der ZUMA-1-Studie wurde der Zusatznutzen von Axi-Cel durch den G-BA erstmals am 2. Mai 2019 bewertet und die Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 15. Mai 2022 begrenzt, da eine Behandlung mit Axi-Cel zum damaligen Zeitpunkt einen neuartigen Therapieansatz darstellte und dessen langfristige Effekte, insbesondere einer potenziellen Heilung der Patienten, nicht vollumfänglich beurteilt werden konnten. Die Befristung erfolgte unter der Auflage, dass wir eine erneute Nutzenbewertung vorlegen und die Ergebnisse der ZUMA-1-Studie nach 60 Monaten inklusive Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu den Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf eingereicht werden sollen.

Gilead Sciences ist den Auflagen der Befristung nachgekommen und hat zum 15. Mai 2022 die vom G-BA geforderten Daten zur erneuten Nutzenbewertung eingereicht. Für das Gesamtüberleben liegen die 60-Monats-Daten zum Datenschnitt vom 11. August 2021 vor. In der ZUMA-1-Studie lag die Überlebensrate nach 60 Monaten bei 42,6 Prozent. Damit ist fast die Hälfte der Patienten auch fünf Jahre nach der Behandlung mit Axi-Cel noch am Leben. Insbesondere vor dem Hintergrund der stark vorbehandelten Patientenpopulation mit einer ansonsten sehr schlechten Prognose stellt dies eine nachhaltige und bisher nicht beobachtete Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der ZUMA-1-Studie zeigt ein stabiles Plateau, das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet. Patienten, die auf eine Therapie mit Axi-Cel ansprechen, haben circa ab dem 16. Monat nach der Behandlung kein erhöhtes Risiko mehr, zu versterben. Es gibt somit anhand des Gesamtüberlebens keine Anzeichen dafür, dass die Erkrankung nach einer gewissen Zeit rezidiviert.

SCHOLAR-1, eine auf Patientenebene erstellte gepoolte Analyse, die sowohl die Zulassung mitbegründet hat als auch bei der Erstbewertung durch den G-BA zur Beurteilung der Wirksamkeit von Axi-Cel akzeptiert wurde, wurde durchgeführt, um die Ergebnisse von ZUMA-1 mit den Resultaten der bisher verfügbaren Behandlungsoptionen zu vergleichen. Im indirekten Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Axi-Cel für den Endpunkt Gesamtüberleben. In der bewertungsrelevanten Population der SCHOLAR-1-Studie lag bereits die 24-Monats-Überlebensrate im standardisierten Vergleich bei lediglich 12 Prozent. Das mediane

Gesamtüberleben lag bei 4,3 Monaten im Vergleich zu 23,5 Monaten für alle mit Axi-Cel behandelten Patienten in der ZUMA-1-Studie.

Aus der Gegenüberstellung dieser Zahlen wird deutlich, dass vor der Einführung von CAR-T-Zellen für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien nur unzureichend wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung standen. Bezüglich der Wirksamkeit bestätigen die vorgelegten Fünfjahresdaten die bereits bei der Ersteinreichung überzeugenden Ergebnisse für die Therapie mit Axi-Cel; und ermöglichen eine Beurteilung hinsichtlich der langfristigen Effekte.

Darüber hinaus zeigt sich, dass die Anwendung von Axi-Cel mit Blick auf das Sicherheitsprofil handhabbar ist und potenzielle Nebenwirkungen primär in den ersten Wochen nach einer Infusion auftreten. Die Behandlung mit Axi-Cel ist in der deutschen Therapielandschaft angekommen. Der Einsatz von CAR-T-Zellen nach mindestens zwei Vortherapien entsprechend der DGHO-Leitlinie ist in dieser Situation derzeitiger Standard.

Auch lassen sich die in der ZUMA-1-Studie erzielten Ergebnisse im deutschen Versorgungskontext reproduzieren. So wiesen in der Registerstudie von German Lymphoma Alliance und dem Deutschen Register für Stammzelltransplantation 74 Prozent der Patienten ein objektives Ansprechen und 42 Prozent der Patienten sogar ein vollständiges Ansprechen auf. Das Gesamtüberleben nach zwölf Monaten lag für Axi-Cel im deutschen Patientenkollektiv bei circa 55 Prozent. Mit Axi-Cel ist somit eine effektive Therapie mit einem potenziellen kurativen Potenzial und einem handhabbaren Sicherheitsprofil verfügbar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei systemischen Therapien ableiten. – Damit möchte ich schließen. Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Finzsch. – Ich würde gerne mit einigen Fragen beginnen. Sie wissen, bei den indirekten Vergleichen stellt sich der G-BA immer die Frage nach der Robustheit dieser Daten. Bereits im Erstverfahren zu Axi-Cel wurde diskutiert, dass nicht ausreichend Informationen für die Bestimmung von Confoundern und Effektmodifikatoren für diese konkrete Behandlungssituation vorliegen. Meine Frage geht in Richtung Kliniker: Wie würden Sie das einschätzen? Hat sich das geändert, oder gibt es neue Evidenz, oder sind wir eigentlich am gleichen Stand wie zuvor?

Daran anknüpfend interessiert uns natürlich, ob bestimmte Patientencharakteristika auch eine bestimmte prognostische Relevanz für die vorliegende fortgeschrittene Behandlungssituation haben. Es geht insbesondere um Patientencharakteristika wie das Alter, die Region der Datenerhebung, die Anzahl der vorangegangenen Therapien und die Lymphomentität. Zudem liegen bislang noch keine Angaben zu den Charakteristika „Vorliegen einer großen Tumormasse“ und „Vorliegen einer extranodalen Erkrankung“ vor. Vielleicht können Sie sich dazu äußern, um uns die Fragen dazu zu beantworten. – Ich sehe gerade, Herr Dreger meldet sich, ebenso Herr Wörmann. Ich beginne mit Herrn Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Wir haben uns die Nutzenbewertung und das Dossier dazu sehr gründlich durchgeschaut, und wenn ich jetzt auf Ihre Fragen eingehe, was sozusagen den praktischen Nutzen oder die Umsetzung in die Versorgungsrealität angeht, fällt bei der Nutzenbewertung auf, dass alle Informationen, die dazu vorliegen oder in den letzten drei Jahren dazu erarbeitet und publiziert wurden, keine Berücksichtigung fanden, dass insbesondere eben die europäischen Real-World-Analysen und namentlich die deutsche, aus der ja eben schon zitiert wurde, diesbezüglich nicht berücksichtigt wurden. Natürlich kann keine noch so gute Exegese einer Zulassungsstudie, die in Deutschland gar nicht stattgefunden hat, mit einem limitierten Datensatz oder einem limitierten Patientensatz diese Fragen beantworten. Dazu wären die Real-World-Analysen doch schon ein bisschen aussagekräftig. Die Empfehlung wäre eben, diese diesbezüglich zu studieren.

Es sieht so aus, als würden sich gewisse Tendenzen abzeichnen. Eine davon betrifft Komorbiditäten. Gerade hinsichtlich des Alters gibt es noch eine Nachanalyse, die noch nicht publiziert ist. Es kommt aber aus dem Haupt-Paper heraus, dass zunehmendes Alter hier sogar ein günstiger Faktor ist. Unsere Analysen können bisher keine obere Altersschranke für Patienten mit Axi-Cel erkennen.

Zudem gibt es eben die Tumoraktivitätsmarker, namentlich die LDH, und die Notwendigkeit des Bridgings, wenn ein Bridging erfolgt ist und nicht erfolgreich war, sprich: der Patient keine Reduktion des Tumolvolumens oder ein klinisches Ansprechen erfahren hat. Bridging heißt also eine Therapie, die gegeben wird, um die Voraussetzungen zu erreichen, also die Tumormasse unmittelbar vor Produktanwendung zu reduzieren. Wenn das nicht erreicht ist, sind die Ergebnisse schlechter, ohne dass man nun aus einem Einzelfaktor eine absolute Kontraindikation destillieren könnte.

Auch Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen haben Chancen, allerdings zu einem geringeren Anteil, tatsächlich eine Kuration zu erfahren, und auch die würden wir für die Biologie postulieren, die normalerweise dem großzelligen B-Zell-Lymphom zugrunde liegt. Wenn die Rezidive kommen, kommen sie meist im ersten halben Jahr, spätestens innerhalb der ersten zwei Jahre. Wer jenseits davon kein Rezidiv hat, hat eine ziemlich große Wahrscheinlichkeit, dann tatsächlich auch geheilt zu sein. – Und an dieser Stelle übergebe ich das Wort an Herrn Wörmann.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich hatte ich mich schon wieder zurückgezogen, weil Herr Dreger alles gesagt hat. Herr Dreger hat die Stellungnahme hierzu koordiniert.

Ich glaube, der kritische Punkt ist der, Frau Behring, den Herr Dreger gerade hauptsächlich gemacht hatte: Wie gehen wir mit Daten aus Registern um, die noch aufgesetzt wurden, bevor Sie den Auftrag für Registerqualität gegeben haben? Wir sind deswegen hier sehr auf der Seite der Register, weil es konfirmatorische Daten sind. Wir haben, glaube ich, an fast keinem Punkt eine Erhebung aus der Real-World-Evidenz, die den ursprünglichen Studiendaten widerspricht.

Ergänzend noch das, was Herr Dreger auch sagte: Die Gruppe der wirklich refraktären Patienten profitiert möglicherweise nicht. Das ist eine klinisch relevante Entscheidung. Insofern ist das der Punkt; es ist aber eher ein fast nachdenklicher als ein sehr lauter Punkt unsererseits. Wir halten diese konfirmatorischen Daten doch für sehr relevant für die Nutzenbewertung hier.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Uns geht es natürlich darum: Sind diese Patienten vergleichbar, und haben wir die entsprechenden Daten, wo das möglicherweise hätte adjustiert werden müssen? Aber jetzt habe ich schon gehört: Sie haben gesagt, es kristallisiere sich das Alter heraus, das scheint ein sehr relevanter Punkt zu sein. Vielleicht, wo ich Sie jetzt gerade am Reden habe, könnten Sie – – Ach, entschuldigen Sie bitte: Ich sehe gerade, dass die Fachberatung Medizin sich direkt dazu meldet, aber ich weiß nicht genau, wer. Dann fordere ich jetzt die Abteilung Fachberatung Medizin auf.

Herr Kulig: Bei mir steht leider mein Name nicht dran. – Ich kann das aufklären. Direkt zu der Frage: Es geht hierbei wirklich noch einmal um die Einschätzung. Wir wollen bei einem Vergleich für Unterschiede adjustieren. Dafür ist es natürlich ganz wichtig, zu wissen: Welche Faktoren haben eine prognostische Relevanz in diesem Krankheitsgebiet?

Ich habe jetzt mitgenommen, möchte aber noch mal dezidiert fragen, ob das so richtig ist oder ob es weitere Faktoren gibt, die für eine Prognose wichtig sind: Das sind also die bestehenden Unterschiede beim frühen Rezidiv, die ein prognostisch wichtiger Faktor sind, gegebenenfalls Refraktärität oder auch die Tumormasse? Außerdem interessiert mich die Frage, die auch Frau Behring gestellt hat: Wie ist das denn mit der extranodalen Erkrankung? Spielt das eine Rolle,

oder gibt es noch weitere prognostische Faktoren, für die dann auch wirklich ausreichend adjustiert werden muss?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Dreger, ich frage Sie gleich als Erstes: Was würden Sie sagen: extranodale Erkrankung, Tumormasse?

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ja, dazu gibt es jetzt keine guten Untersuchungen. Ich glaube, bei den Engländern war das ein Faktor, weiß es aber jetzt, ehrlich gesagt, nicht auswendig. Bei uns konnte das nicht untersucht werden. Herr Bethge mag es kommentieren, der ja die Untersuchungen hauptsächlich gemacht hat. Ich glaube nicht, dass das bei uns ein Faktor in unserer Analyse war.

Aus der klinischen Erfahrung heraus sind natürlich – E-Befall ist ja ein Bestandteil des IPI, zumindest mehr als eine Lokalisation. Der IPI als solcher ließ sich aber auch bei uns oder in anderen Analysen nicht so richtig als Risikofaktor herausdestillieren. Ich glaube, auf einzelnen Faktoren herumzsureiten, ist auch so ein bisschen schwierig.

Die Message ist sicher, zumindest jenseits der zweiten Linie – in der zweiten Linie sieht es ein bisschen anders aus, aus der ZUMA-7 zumindest, soweit wir sie beurteilen können –, ist sicherlich: Je mehr Tumoraktivität, je mehr Tumolvolumen und je größer sozusagen die Refraktärität auf konventionelle Therapien, desto ungünstiger ist am Ende auch das Outcome oder desto weniger wahrscheinlich ist eine langfristige Tumorkontrolle mit Axi-Cel. Aber keiner dieser Faktoren, wie eben schon angedeutet, ist für sich ein absolutes K.-o.-Kriterium oder eine absolute Kontraindikation. Aber je mehr davon da sind, desto ungünstiger ist die Prognose oder desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass wir hier mit einem dauerhaften Erfolg rechnen können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann, dann Herrn Professor Glaß und Herrn Professor Bethge. – Herr Wörmann, fangen Sie an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich bin schon wieder raus. Ich wollte eigentlich anregen, dass sowohl Herr Glaß als auch Herr Lenz der die Leitlinie koordiniert hat und jetzt dabei ist, dazu etwas sagen. Es ging mir darum, dass Sie ihn wahrnehmen; das war alles.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wunderbar; vielen Dank. – Dann beginne ich mit Herrn Professor Glaß. – Bitte, Herr Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Einen Punkt haben wir hier nicht so herausgestellt; ich hoffe, die Kollegen stimmen mir zu: Es zeichnet sich ein bisschen ab, dass die prognostischen Kriterien zwischen bisherigen herkömmlichen Therapien und damit den Vergleichskriterien einerseits und den prognostischen Faktoren für die CAR-T-Zell-Therapie andererseits möglicherweise unterschiedlich sind. Zum Beispiel ist Refraktärität gegen eine vorangegangene Immunchemotherapie klassischer Art per se nicht unbedingt ein negativer prognostischer Faktor für eine CAR-T-Zell-Therapie, aber natürlich für eine weitere Immunchemotherapie irgendeiner Art.

Der Faktor, der aus meiner Sicht relativ simpel und am besten für die CAR-T-Zellen zur Prognose geeignet ist, ist die LDH zum Zeitpunkt der Infusion der CAR-T-Zellen. Das summiert dann natürlich auch die Refraktärität gegenüber den vorherigen Therapien mit auf, wenn man so will, weil selbstverständlich die Patienten, die auf Vortherapien nicht ansprechen, dann ungebremst mit einem progressiven Lymphom in die CAR-T-Zell-Therapie gehen und dann eben diese hohe LDH haben, ein einfacher Laborparameter.

Das ist bisher nach meinem Dafürhalten für die CAR-T-Zell-Therapie derjenige prognostische Faktor, der am simpelsten, am einfachsten zu bestimmen und auszuwerten ist und die höchste prognostische Relevanz besitzt. Er besitzt auch für die anderen Therapien, die Vergleichstherapien, eine große Relevanz; aber vieles, was bei den Vergleichstherapien relevant ist, scheint für die CAR-T-Zell-Therapie nicht von so ganz entscheidender Bedeutung zu sein. Zum Beispiel sind vorangegangene autologe Transplantation oder primäre

Refraktärität wahrscheinlich nicht so bedeutend. Also, Unterschied zwischen Refraktärität auch für die Vergleichstherapien und CAR-T-Zell-Therapie ist ein wichtiger Punkt, auf den man achten muss.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann Herr Professor Bethge, bitte.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Ich wollte nur noch etwas zu unserer Analyse ergänzen. Es ist tatsächlich so, dass wir extramedulläre Tumoren oder tumor load natürlich nur indirekt durch unsere Kriterien, also durch IPI-Tumorstadium oder die gerade erwähnte LDH-Erhöhung berücksichtigt haben.

Interessant ist dabei, dass tatsächlich die LDH-Erhöhung eine Rolle spielt, aber es ist eben auch nicht so schwarz-weiß: Diejenigen Patienten, die auf die Bridging-Therapie gut angesprochen und dann darüber eine Normalisierung der LDH erlebt haben, hatten wieder ein gutes Ergebnis. Also, man kann auch nicht einfach sagen: Wenn die Ausgangsfaktoren so und so sind, klappt es nicht, und die Patienten dürfen diese Therapie nicht kriegen.

Überraschenderweise war ja bei uns zum Beispiel auch das Alter in prognostischer Hinsicht vorteilhaft: Ältere Patienten haben also letztendlich von der Therapie mehr profitiert als die Jüngeren, was vielleicht auch wieder mit den Patientenselektionskriterien zu tun haben könnte. Aber die Welt ist eben in der Realität nicht so schwarz-weiß, und es ist auch nicht so einfach, eine Vorentscheidung zu finden, welche Patienten am Ende wirklich von dieser Therapie profitieren.

Deswegen ist es aus unserer Sicht so wichtig, dass solche Register und Real-World-Analysen eben Eingang in solch eine Nutzenbewertung finden und dass man auch in der Präadjustierung, welche Patienten dann diese Therapie am Ende erhalten, tatsächlich auch die individuelle Situation des Patienten sehr gut berücksichtigt, was eigentlich nur der Arzt und der Therapeut und nicht irgendwelche Tabellen können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, auch für die Mühe, die Sie sich mit der Analyse gemacht haben. – Dann habe ich jetzt Herrn Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Ganz kurz – ich möchte nicht alles wiederholen –, um vielleicht noch auf Ihre Frage hinsichtlich des Tumolvolumens zurückzukommen. Da gibt es ja schon Analysen, dass eben ein hohes Tumolvolumen, gerade wenn es mittels PET gemessen ist, metabolisches Tumolvolumen, eben mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.

Ich möchte aber da ganz klar unterstreichen, was Herr Bethge und Herr Dreger jetzt mehrfach hervorgehoben haben, dass ein Einzelfaktor eben nicht zwangsläufig bedeutet, dass man ein schlechtes Ansprechen hat. Zusätzlich sind das natürlich alle Daten – die Real-World-Daten sind wichtig –, die an Patienten erhoben wurden, die in der dritten, vierten, fünften Linie ihre CAR-T-Zellen erhalten haben. Jetzt haben wir es natürlich mit einer anderen Situation zu tun, sodass nicht jeder Faktor, den wir für die Drittlinie plus identifiziert haben, zwangsläufig auch für das erste Rezidiv gelten muss. Ich glaube, das muss man durchaus auch bedenken, wenn man diese Daten sozusagen appliziert.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wunderbar; vielen Dank. – Herr Kulig, weitere Fragen dazu?

Herr Kulig: Danke, das ist es erst mal.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Ansonsten irgendwelche anderen Fragen? Ansonsten frage ich. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Ludwig: Danach hatte Frau Behring ganz am Anfang schon gefragt, aber das wurde, glaube ich, noch nicht richtig beantwortet. Die Frage geht an die klinischen Stellungnehmer:

Sehen Sie denn Unterschiede bezüglich der hier in der ZUMA-1-Studie untersuchten Lymphomentitäten bezüglich der Prognose und der Behandlung? Wir hatten in der Studie DLBCL, PMBCL und auch das transformierte folliculäre Lymphom. Sehen Sie da Unterschiede?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das kann man eigentlich mit einem klaren Nein beantworten, zumindest soweit die Daten in unserer oder in anderer Analyse bis heute tragen. Es gibt einzelne Analysen, wo das eine oder das andere mal in der Summe irgendwie positiv oder negativ absticht; die Hauptentitäten sind ja auch eng miteinander verwandt. In der ZUMA-1-Studie gibt es da eigentlich keine wirklich klinisch relevanten oder zumindest in einer Weise messbaren Unterschiede, sodass man sie für die praktische Entscheidungsfindung berücksichtigen könnte.

Es mag einzelne seltene Entitäten innerhalb der diffus großzelligen oder der großzelligen B-Zell-Lymphome geben, für die die CAR-T-Zell-Therapie vielleicht nicht so geeignet ist. Da gibt es das T-Zell- und histiozytenreiche große B-Zell-Lymphom, bei dem es sozusagen ein paar Warnings gibt. Das ist aber eine ganz kleine Entität, die auch nur so spurenweise in den beiden oder mittlerweile drei großen Zulassungsstudien vertreten war; dazu kann man nichts sagen. Aber generell sehe ich bei den drei Hauptentitäten, die hier in der ZUMA-1 untersucht worden sind, über alles hinweg keine relevanten Unterschiede.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Ludwig, noch etwas ergänzend, oder war das ausreichend?

Frau Ludwig: Dazu wäre es ausreichend. Ich hätte noch weitere Fragen, aber vielleicht will ja erst einmal Herr Jantschak fragen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau; dann lasse ich erst mal Herrn Jantschak vor. – Bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich fange mit einer ganz allgemeinen Frage an, und zwar zum Stellenwert dieser CAR-T-Zell-Therapie in der Drittlinie im deutschen Versorgungskontext in einem Vergleich zu anderen Alternativen, die ja auch in den Leitlinien diskutiert werden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger, können Sie etwas dazu sagen? Können Sie insbesondere etwas zur konkreten Wahl sagen? Wie entscheiden Sie sich als Arzt für welche CAR-T-Zelle?

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Da können meine Kollegen sicher auch sehr viel ergänzen. Letztlich ist das eine Situation, in der wir üblicherweise keine kurative Optionen mehr haben, insbesondere dann, wenn die Patienten schon eine autologe Transplantation hinter sich haben oder aus dem Verlauf ganz klar ist, dass auch dosisintensive Chemoimmuntherapien da nicht zum Erfolg führen werden, weil die Biologie eine andere ist.

Bisher gibt es für diese Patienten als kurative Option eigentlich nur die allogene Stammzelltransplantation – vielleicht kann Herr Glaß dazu gleich noch etwas ergänzen –, die ja auch eine Zelltherapie darstellt und gewisses Potenzial und natürlich auch Risiken hat, die sicher über das hinausgehen, was wir mit den CAR-T-Zellen vor uns haben.

Ansonsten gibt es natürlich Daten zu neuen, zielgerichteten Optionen: Das sind das Polatumab und das Tafasitamab mit ihren jeweiligen Kombinationen. Bei Lichte besehen – das ist die eigene Erfahrung; das sind aber letztlich auch, zumindest für das Polatumab, Real-World-Daten oder Langzeit-Follow-ups – kann man von diesen Strategien aber keine Kuration mehr erwarten, die Kurven gehen dann doch so ziemlich auf null. Zu Tafasitamab haben wir zu wenig Daten. Persönlich vorstellen kann ich es mir, ehrlich gesagt, auch nicht; aber das zählt natürlich nicht. Insofern ist in diesem Setting der dritten Linie bei dieser Erkrankung Kuration eigentlich nur mit zellbasierten Therapien vorstellbar.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht nochmals zum Unterschied zwischen den Zelltherapien: Da nehme ich erst einmal Herrn Professor Glaß dran.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Zur allogenen Stammzelltransplantation ist zu sagen, dass wir den relativen Wert gegenüber der CAR-T-Zell-Therapie gerade im Moment im Rahmen der EBMT noch einmal in einer groß angelegten Registeranalyse evaluieren.

Schon jetzt zeichnet sich aber ab, wenn man die Studien so nebeneinanderhält, dass das End-Outcome im Sinne von langfristigem Überleben nicht so furchtbar unterschiedlich ist. Aber das wird auf eine dramatisch unterschiedliche Art und Weise erreicht, nämlich mit einer extrem hohen transplantationsbezogenen Mortalität bei der allogenen Stammzelltransplantation und mit einer sehr begrenzten Mortalität nach CAR-T-Zell-Therapie – da liegt ein Faktor von ungefähr 5 bis 6 dazwischen –, sodass in der individuellen Beratung sicherlich eigentlich in sehr, sehr vielen Fällen der CAR-T-Zell-Therapie vor der allogenen Stammzelltransplantation der Vorzug zu geben ist und die allogene Stammzelltransplantation dann als weitere kurative Option, als Reserve nach Versagen der CAR-T-Zell-Therapie, eine Rolle spielen wird.

Der zweite Punkt ist, dass es ganz viele Patienten gibt, die wegen des eben deutlich geringeren Toxizitätsprofils dieser Therapie sehr wohl für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen – vor allem ältere und komorbide Patienten –, aber auf keinen Fall für eine allogene Stammzelltransplantation.

Eine kleine Anmerkung zu den Vergleichstherapien, die es im Moment gibt. Ich sehe es ein bisschen schattierter als mein Vorredner. Ich bin mir nicht so sicher, dass den Vergleichstherapien eindeutig ein kurativer Aspekt für jeden einzelnen Patienten abzusprechen ist. Ich würde aber Peter Dreger zustimmen, dass das sicherlich erstens quantitativ weniger sein dürfte und dass es zweitens durch Daten viel schlechter abgesichert ist. Dennoch gibt es auch ältere Patienten, die nach den beiden anderen genannten Therapieverfahren wohl im Einzelfall eine weitere Konsolidierung, also langfristige krankheitsfreie Verläufe erreichen. Nur ist das eben wesentlich unsicherer, sodass ich im konkreten Fall auch in den meisten Fällen am Ende zu einer CAR-T-Zell-Therapie rate. Da ist zumindest das Erreichen eines kurativen Ziels bei geringstmöglicher Toxizität am wahrscheinlichsten; so würde ich das mal formulieren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Lenz, vielleicht könnten Sie noch einmal ein bisschen auf folgende Frage eingehen: Wie unterscheiden Sie denn zwischen CAR-T-Zell-Therapien? Jetzt haben wir viel zum Unterschied zwischen den Zelltherapien und der CAR-T-Zell-Therapie gehört. Kann man auch einen Unterschied zwischen den CAR-T-Zellen erkennen?

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Sie meinen, zwischen den unterschiedlich zugelassenen Produkten? – Ja, das ist natürlich auch noch mal ein sehr guter Punkt. Wir haben jetzt in Münster mehrere Jahre Erfahrung mit den zunächst zugelassenen Produkten, also mit dem Axi-Cel und mit dem Tisa-Cel. Bei Liso-Cel sind wir kurz davor, es auch zu benutzen, aber haben noch keine eigenen Erfahrungen. Insofern will ich mich auf die beiden erstgenannten Produkte beschränken.

Sie haben wir initial gleich eingesetzt. Letztendlich wollen wir mit beiden Produkten Erfahrungen sammeln. Mittlerweile sind wir aber – und das deckt sich auch – durch verschiedene Real-World-Analysen schon der Meinung, dass das Axi-Cel wahrscheinlich wirksamer ist, dafür aber mehr Nebenwirkung hervorruft. Daraufhin setzten wir auch die Produkte ein: Sind gewisse Toxizitätsaspekte zu erwarten, dann geben wir immer noch das Tisa-Cel, aber sonst setzen wir deutlich häufiger das Axi-Cel ein.

Ganz wichtig: Es sind natürlich keine randomisierten Daten. Da gehen jetzt auch die Erfahrungen der ZUMA-7-Studie und der BELINDA-Studie, die wir im ersten Rezidiv gemacht haben, ein, die eine Wirksamkeit von Axi-Cel, aber nicht so sehr von Tisa-Cel gezeigt haben.

Aber das ist unsere Herangehensweise, dass wir das Axi-Cel als wirksamere, aber nebenwirkungsreichere Therapie einstufen würden, und entsprechend setzen wir es ein.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Haben Sie vielen Dank. – Jetzt hat sich Herr Wörmann noch einmal gemeldet – Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurze Ergänzung, damit Sie auch Konsistenz haben zwischen dem, was wir in den Verfahren hier in den letzten drei Jahren gesagt haben. Wir haben sowohl bei Polatuzumab als auch bei Tafasitamab darauf hingewiesen, dass es ein kleines Plateau gibt, auch nach mehreren Jahren, und dass die Kurve nicht komplett auf null heruntergegangen ist. Insofern haben wir damals ja auch jeweils hier diskutiert, dass es vielleicht ein kuratives Potenzial gibt. Das hat sich, glaube ich, so nicht geändert; aber die Kurve liegt eben deutlich niedriger als bei den CAR-T-Zellen. Insofern waren die CAR-T-Zellen vorzuziehen.

Ein anderer Punkt, den wir damals beim ersten Verfahren hier diskutiert hatten, war, ob die Zulassungskriterien oder die Kriterien der Zulassungsstudie für unsere Behandlung relevant sind. Der Hintergrund war, dass in der Zulassungsstudie sehr stringente Kriterien da waren, die wir hinterher intensiv mit dem Medizinischen Dienst auf verschiedenen Ebenen diskutiert haben, auch in Einzelbewertungen.

Sie haben es hier schon herausgehört: Wir hatten uns damals immer dafür ausgesprochen, die Kriterien etwas weiter zu fassen, auch komorbide Patienten mit hineinzunehmen. Das tun wir inzwischen, und dies eben auch, wie Herr Dreger sehr deutlich gesagt hat, mit sehr gutem Gewissen, weil die Kriterien offensichtlich in der ersten Studie zu eng waren, um gute Patienten zu haben, aber die jetzt etwas breiteren Kriterien nicht zu einer schlechteren Prognose führen. Das ist eine Änderung gegenüber den allerersten Zulassungsdiskussionen, die wir hatten, aber ganz relevant auch für die Differenzialtherapie gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, vielen Dank. Das ist noch mal wichtig für die Datenanalyse. – Herr Bethge, Sie hatten die Hand gesenkt, weil Sie alles unterstützen oder nichts zu ergänzen haben?

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-ZSZT): Im Wesentlichen wollte ich eigentlich sagen: Ich kann meine Vorredner hier nur bestätigen. Aus unseren Analysen, unseren Erfahrungen, was die Berücksichtigung von therapieassoziierten Komplikationen angeht, würde ich die Einschätzung von Herrn Glaß teilen, dass zwar die althergebrachte allogene Stammzelltransplantation immer noch eine probate Therapieform ist, aber halt viel gefährlicher als die CAR-T-Zell-Therapie und deswegen für den Patienten im individuellen Fall mit einem geringeren Risiko bei mindestens wahrscheinlich gleich hohem Nutzen vergesellschaftet.

Zum anderen möchte ich noch mal sagen, dass es natürlich fehlt, wirklich valide prospektive Daten zu haben, die all diese Therapieformen miteinander vergleichen. Das gibt es einfach nicht und ist vielleicht auch schwierig zu bewerkstelligen. Von daher bleiben nur solche Risiko-Nutzen-Abwägungen, die eigentlich dann mit dem Patienten gemeinsam vorgenommen werden müssen, oder eben retrospektive Analysen, um hier eine breitere Datenbasis zu bekommen.

Das ist natürlich ein Problem für die Fachleute, die den G-BA beraten, weil das selbstverständlich eine geringerwertige Evidenz ist, aber so ist halt leider die Medizin. Ich denke, solche Analysen zur Entscheidungsfindung und zur richtigen Beratung sind nichtsdestotrotz sehr wichtig. Deswegen will ich noch einmal eine Lanze für solche retrospektiven und Registeranalysen brechen, um solche Fragen zu bearbeiten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Jantschak, eine Rückfrage dazu.

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage, die Studie ZUMA-1-betreffend: War das ein Kollektiv, das für eine allogene Stammzelltransplantation infrage kam?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Ich kann mich dazu äußern: Ja, partiell sozusagen. Nach meiner Einschätzung wären vielleicht 50 bis 60 Prozent der Patienten, die in ZUMA-1 eingeschlossen wurden, auch für eine allogene Stammzelltransplantation geeignet gewesen. Das ist ein bisschen schwer herauszufinden. Von den formalen Einschlusskriterien her könnte man es sogar ein bisschen höher schätzen, aber ich glaube, wenn man das so realistisch herunterbricht, liegt das in dieser Größenordnung. Formal ist es mehr gewesen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Jantschak, ausreichend? – Okay. Dann Frau Ludwig, eine Rückfrage. – Das war auch Ihre Frage. Wunderbar, vielen Dank. – Dann Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Ich möchte noch einmal auf die Toxizität zu sprechen kommen, gerade im Vergleich der CAR-T-Zellen mit der allogenen Transplantation. Dazu hatte ich jetzt gelesen, dass die Non-relapse-Mortalität bei 8 Prozent liegt, was ich überraschend viel fand. Wenn ich diese Zahl jetzt mit 5 multipliziere, wie Herr Glaß meinte, dann käme ich ja auf 40 bis 64 Prozent. Wie erklärt sich das? Kann es sein, dass die Mortalität im Langzeitverlauf dann doch noch ansteigt, oder gibt es hier Sondereffekte, weil man das noch nicht so genau einzuschätzen wusste und man jetzt besser damit umgeht, oder sind das pandemiebedingte Effekte? Hat das etwas mit Corona zu tun? Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Bethge, Sie waren der Erste.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Zur Toxizität der CAR-T-Zellen kann man ja auch mit solchen Real-World-Analysen noch ein klein wenig beisteuern. Da fällt auf, dass die Akuttoxizität eigentlich nicht so sehr das Problem ist, sondern sozusagen die produzierte Immundefizienz. Ich glaube, dass da schlichtweg eigentlich auch eine Lernkurve existiert und es deswegen ganz wichtig ist, dass man das festgestellt hat. Sie sind aber deswegen nicht unbedingt wesentlich schlechter in ihrer Immundefizienz als die allogenen Stammzelltransplantierten, und man kann es auch in der weiteren Therapie und Nachsorge sehr gut berücksichtigen.

Aus meiner Sicht ist eher das Problem, dass es zum einen den CAR-T-Zell-Patienten relativ früh wieder sehr gut geht und sie dann sehr oft auch nicht ganz wissen, worauf sie achten müssen, und es zum anderen vielleicht auch sehr früh wieder an niedergelassene Kollegen oder in den Zuweiserbereich zurückgeht und dann, wenn man so will, die Alertness fehlt, in Betracht zu ziehen, dass spät auftauchende Komplikationen auch mit der Immundefizienz zu tun haben könnten.

Ich glaube, realistischerweise zeigt es, dass es eine gute Nachsorge für die Patienten auch an einem Zentrum geben muss, um solche Effekte zu vermeiden. Aber das ist jetzt nicht unbedingt etwas, was man in diese Risikoabwägung einbeziehen sollte, ob man jetzt eher eine allogene Stammzelltransplantation oder eine CAR-T-Zell-Therapie machen sollte. Die Akuttoxizität und auch die therapieassoziierte Mortalität ist bei einer allogenen Stammzelltransplantation immer noch signifikant höher, wo man vor allem bei Lymphompatienten, die schwer vorbehandelt sind, ja eher in einem Bereich von 15 bis 20 Prozent, manchmal auch bis zu 30 Prozent liegt, versus 5 bis 10 Prozent bei der CAR-T-Zell-Therapie. Ich glaube, mit zunehmender Erfahrung mit dieser Therapie und auch mit den Langzeitfolgen wird es eher noch besser als schlechter.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ergänzend Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Frau Holtkamp, Sie haben recht: Bei diesem Faktor, den ich angegeben habe, wenn man die Langzeitbetrachtung hineinnimmt und Real-World-Analyse gegen unsere Studiendaten vergleicht, ist es vielleicht etwas überzogen. Das würde ich vielleicht ein bisschen zurücknehmen.

Aber der Aspekt, den Wolfgang Bethge gerade genannt hat, ist wichtig. Erstens sind die Produkte, die wir im Moment haben, nicht alle gleich toxisch. Zweitens ist die Lernkurve bei den CAR-T-Zellen im Gegensatz zu der Lernkurve bei der allogenen Transplantation noch nicht in die Asymptote übergegangen. Bei der allogenen Stammzelltransplantation sind wir im letzten Jahrzehnt auch ein Stück vorangekommen. Aber da besteht nicht mehr viel Verbesserungspotenzial, während ich Wolfgang Bethge recht geben würde: Es ist zu erwarten, dass bei den CAR-T-Zellen das Langzeitmanagement besser werden wird. Manches von dem, was wir da an Toxizitäten in der Langzeitbetrachtung sehen – das sind diese Geschichten hinsichtlich der Immundefizienz –, ist bei einem guten Management vermeidbar, sodass ich langfristig nicht von diesen 8 Prozent ausgehe, sondern angesichts dessen, was wir auch in den Studien gesehen haben, vielleicht eher so 4 bis 5 Prozent erwarte, langfristig durch andere Produkte, die wir demnächst haben, vielleicht auch noch ein bisschen freundlicher. Also, das bleibt am Ende so.

Ich will mich jetzt nicht auf Faktor 5 festlegen. Aber es ist ganz sicher so, dass auch in der langfristigen Betrachtung die allogene Stammzelltransplantation – ich will jetzt vorsichtig sein – gegenüber der CAR-T-Zell-Therapie, egal mit welchem Produkt, ein Vielfaches an behandlungsbezogener Mortalität aufweist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ergänzend dazu: Es ist ja nicht nur die Mortalität; das würde ich genauso sehen wie meine beiden Vorredner. Gerade bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen ist sie eher etwas überdurchschnittlich aufgrund der Vulnerabilität der Patienten, vielleicht auch aufgrund der speziellen Herangehensweise, weil man versucht, sehr aggressiv zu konditionieren.

Aber bei der allogenen Transplantation kommt eben noch die Morbidität in Form der chronischen GvHD hinzu, die ein bisschen unauflöslich mit dem Therapieerfolg vergesellschaftet ist. Es ist eine unspezifische Zelltherapie; die richtet sich ja Spender gegen Empfänger. Da gibt es eben doch viel mehr immunologische Kollateralschäden, die eben auch hinsichtlich der Lebensqualität bedeutsam sind, als nach der CAR-T-Zell-Therapie. Das ist ja eine ganz spezifische Immuntherapie, die keine richtigen Off-Target-Schäden verursacht; im Immunsystem schon, aber das ist für die Symptome des Patienten nicht bedeutsam. Das ist eben auch noch solch ein Faktor. Gerade die Überlebenden nach der allogenen Transplantation haben nicht ganz selten gewisse Dauersymptome, zumindest über Monate und Jahre, die einem das Leben schon so ein bisschen vergrätzen können. Auch das muss bei der Abwägung, welche Therapie man denn nun nimmt, mit berücksichtigt werden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Holtkamp, war das jetzt ausreichend beantwortet, oder brauchen Sie noch eine konkrete Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Nein, das war jetzt ausreichend beantwortet. Nur gleich noch die Frage: Hatte das in diesen Real-World-Daten vielleicht auch irgendetwas mit der Pandemie zu tun? Also, sind sie zum Beispiel auch an Covid-19 gestorben?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht kann *ein* Kliniker sich dazu äußern. – Herr Bethge.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Mir ist nicht bekannt, dass es da eine signifikante Zahl an Todesfällen im Zusammenhang mit Corona oder Covid-Infektionen gab.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ganz kurz dazu noch Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten im November letzten Jahres mal bei den verschiedenen Kliniken der Hämatologie/Onkologie eine Umfrage nach Covid-19-Patienten gemacht, die trotz Auffrischimpfung erkrankt waren. Da sind ein paar CAR-T-Zell-Behandelte nominiert worden, aber kein Todesfall.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Gut, vielen Dank. Ich glaube, das war die konkrete Beantwortung.

So, wir haben jetzt noch eine Viertelstunde, um unsere brennenden Fragen zu beantworten. – Herr Lorenz aus der Fachberatung Medizin.

Herr Lorenz: Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Bei der Real-World-Evidenz ist häufig schwierig, dass nicht alle Patienten eingehen, sondern nur diejenigen, die infundiert wurden. Unsere Frage jetzt: Wie schätzen Sie den Anteil der Patienten ein, die eine Leukapherese und/oder eine konditionierende Chemotherapie erhalten, also für die auch das CAR-T-Zell-Produkt hergestellt wird, die dieses am Ende aber gar nicht erhalten können, zum Beispiel wegen eines Progresses oder Ähnlichem? Wie hoch ist der Anteil dieser Patienten?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Hat da jemand einen Überblick? Wie viele schaffen es nicht bis zur Infusion? – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Da gibt es ja in der Tat bisher mit den Instrumenten, die wir haben, kein gutes Monitoring dieser Intent-to-CAR-T-Zell-Patienten. Wir wissen jetzt aus den randomisierten Studien: Das waren immer so ungefähr 20 Prozent, die gescreent wurden und am Ende dann – – Aber das ist natürlich eine andere Situation der Studien. Wenn ich unsere Fälle durchgucke – man kriegt natürlich auch hier ein bisschen besseres Gefühl; auch hier gibt es eine Lernkurve –, sind es aber immer noch etwa 10 bis 20 Prozent der Patienten, für die wir eine Leukapherese machen, die es dann aber doch nicht schaffen, in der Regel, weil die Erkrankung dann doch zu schnell wegläuft.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Professor Glaß, wie sieht es bei Ihnen aus?

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Von den Zahlen her kann ich ungefähr das bestätigen, was Peter Dreger gesagt hat. Man ist ja sozusagen im zweistufigen Verlust von Patienten: Der erste Zeitraum reicht vom Screening bis zur Apherese, in dessen Verlauf man dann möglicherweise in der Vorbereitungszeit erkennt, dass es gar nicht bis zur Apherese geht, und dann folgt der Zeitraum von der Apherese bis zur Infusion.

Zum letzten Step müssten eigentlich die besten Daten bei der Firma verfügbar sein. Gilead hat ja detaillierte Informationen darüber, wie viel Produkte produziert worden sind und wie viel Produkte infundiert worden sind. Also, ich glaube, die Firma könnte uns das eigentlich, wenn sie wollte, mit Maß und Zahl ganz genau sagen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Finsch, wollen Sie, wenn Sie dazu Zahlen haben, vielleicht in Ihrem Abschlussstatement dazu etwas sagen? – Aber machen wir weiter mit den Fragen. – Herr Lorenz, noch eine Frage seitens der Fachberatung?

Herr Lorenz: Ja, wir hätten schon noch welche, und zwar indirekten Vergleich.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): An die Firma geht das, oder?

Herr Lorenz: Das geht jetzt eher an den pU, genau. Im Stellungnahmeverfahren wurde noch einmal auf das Propensity Score Matching hingewiesen, das auch schon im ersten Verfahren eingereicht wurde. Diese Propensity-Score-Matching-Analyse bezieht sich auf einen Datenschnitt vom 11. August 2017. Unsere Frage wäre jetzt, warum gar keine Analysen für den späteren Datenschnitt, also 2018 oder 2021, nachgereicht wurden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Richter, können Sie etwas dazu sagen?

Frau Richter (Gilead): Ja, das ist richtig. Wir haben das Propensity Score Matching mit der Stellungnahme nachgereicht. Wir haben hier den Fall, dass es sich um einen zugeschnittenen Datensatz handelt, sodass wir nach wie vor den indirekten Vergleich, der im Dossier dargestellt wird, als den validen Vergleich sehen. Demnach liegt uns das Propensity Score Matching für die 24-Monats-Daten nicht vor, und für 60-Monats-Daten laufen wir in das

gleiche Problem hinein, das wir auch in dem indirekten Vergleich haben, der im Dossier dargestellt wurde, und zwar, dass in der SCHOLAR nach den 24-Monats-Daten keine systematische Datenerhebung mehr gemacht wurde, sodass dieser Vergleich als nicht so valide anzusehen ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Herr Lorenz, noch eine Frage?

Herr Lorenz: Ja, eine letzte, vielleicht auch noch mal an den pU. Sie bezieht sich jetzt auf das EMBT-Register. Die Kliniker haben jetzt häufig hervorgehoben, dass die Real-World-Evidenz so wichtig ist, und hierzu die Nachfrage: Es gab 1.173 Patienten, die eingegangen sind. Davon wiesen 782 ein unvollständiges Formular auf. Das heißt, ein Großteil der Patientinnen und Patienten gingen am Ende gar nicht mit in die Analyse ein.

Da wäre meine Frage: Was bedeutet dieses unvollständige Formular? Haben also diese Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Infusion erhalten oder nicht? Warum gingen die nicht mit ein? Wissen Sie das? Haben Sie schon mehr Daten? Liegen Ihnen mittlerweile vielleicht sogar die Daten vom EMBT-Register vor, die dazu genauere Auskünfte geben? Soweit ich das weiß, haben Sie die individuellen Patientendaten gar nicht vorliegen; dieser Statusreport wurde ja vom EMBT-Register selbst veröffentlicht.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Finzsch, bitte. War das eine Meldung? – Sie sind dran.

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Genau, das war eine kurze Meldung. – Wir befinden uns zurzeit in intensiven Diskussionen hinsichtlich der Datenqualität und darüber, was dort bei deutschen Patienten behandelt wird bzw. was wir dann eben auch in den EBMT-Berichten sehen, mit dem Register selber.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Also, Sie haben keine konkreteren Informationen?

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Nein, wir haben diesbezüglich keine konkreteren Informationen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das ist natürlich eine super spannende Frage: Was war der Grund für die Unvollständigkeit? – Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Vielleicht kann ich dazu etwas sagen, weil ich in diese Diskussion auf der EBMT-Ebene als Sprecher der Arbeitsgruppe Lymphome eingebunden bin.

Es sind methodische Probleme, die auf EBMT-Seite liegen; das muss man klar sagen. Das liegt nicht in der Verantwortung des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben als EBMT mit der Erfassung der CAR-T-Zell-Therapien Probleme; das muss man sagen. Das liegt an Datenbankproblemen, die wir haben; das liegt an Konzepten bei der Erfassung dieser Dinge.

Wir bemühen uns im Moment intensiv darum, das abzustellen. Von den dort erfassten Patienten wissen wir – das ist sicher –, dass sie alle CAR-T-Zell-Infusionen erhalten haben; das ist klar. Aber die Datenpunkte sind jenseits der Überlebensdaten eben dünn. Das liegt am Under-Reporting jeweils durch die Zentren. Das ist für uns eine sehr große Umstellung als EBMT, da wir von dem Niveau als retrospektives Register mit sehr wenig Pharmakovigilanz-elementen jetzt auf eine Datenqualität umstellen, die sich immer mehr dem Niveau von klinischen Studien annähert.

Dieser Prozess ist nicht abgeschlossen; er war auch für die EBMT sehr schmerzhaft. Ich bin verhältnismäßig optimistisch, dass sich daran im nächsten Jahr dramatisch etwas zum Positiven ändern wird. Aber mein gegenwärtiger Standpunkt ist: Wir wissen von den Patienten, ehrlich gesagt, nicht viel mehr als Folgendes: Sie haben CAR-T-Zellen bekommen, und sie leben, oder sie leben nicht. Das ist so die bittere Wahrheit, und das liegt im Wesentlichen an uns, EBMT.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wunderbar. Aber das stimmt uns doch hoffnungsfroh. – Herr Bethge, noch eine letzte Sache dazu, und dann würde ich weitergehen in der Rednerliste.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Zu dem Punkt Under-Reporting vielleicht noch eine kurze Ergänzung: Da muss man sich auch nicht wundern. Die Zentren sind alleingelassen mit ihrer Dokumentation. Wir haben weder Personal noch Mittel, eine Pharmakovigilanz- und eine Registerdokumentation nach klinischen Studienstandards durchzuführen. Ich meine, das war bei unseren Registerdaten auch so. Aus dem Register kamen da knapp 160 Patienten, glaube ich, und durch direkte Nachfrage in den einzelnen Zentren kam dann die andere Hälfte sozusagen dazu. Das hat man dann mühsam nachdokumentiert und auch gesammelt und es jetzt auch wieder ins Register eingepflegt. Aber man muss schlichtweg sagen: Solange es nicht in die Vergütung der Zentren einfließt, dass man diese Dokumentation vollständig hat, kann man auch nicht erwarten, dass das passiert.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich höre gerade, dass wir alle daran arbeiten, die Datenqualität zu erhöhen. – Ich sehe gerade noch: Herr Glaß, ist das noch eine vererbte Hand, oder ist die frisch?

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Nein, sie ist frisch. – Nur noch ein ganz kurzer Nachtrag: Das, was Wolfgang Bethge sagte, kann ich nur absolut unterstreichen. Eine Kombination daraus, erstens diese Dokumentation verpflichtend zu machen und zweitens dann aber zwingend auch eine ausreichende Finanzierung bereitzustellen, würde dieses Problem beseitigen, und, ehrlich gesagt, auch nichts anderes als das.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Vielen Dank. – Bleiben wir wieder bei Axi-Cel. Frau Ludwig, Sie hatten noch eine Frage, und Herr Jantschak hat noch eine Frage. Dann müssten wir langsam zum Ende kommen. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Ludwig: Ich habe noch eine Frage, die am Anfang schon einmal angeklungen war, und zwar ging es um die Übertragbarkeit der Daten aus der ZUMA-Studie auf Deutschland, weil diese ja hauptsächlich, glaube ich, in den USA und in Israel durchgeführt wurde. Da wurde auch in der schriftlichen Stellungnahme der Kliniker darauf hingewiesen, dass die Zeiträume zwischen Leukapherese und Verabreichungen des Präparats deutlich unterschiedlich seien, nämlich zum einen 17 Tage in der Studie, während der Zeitraum bei uns in Deutschland im Versorgungskontext deutlich länger sei. Heißt das, dass in Deutschland dann Axi-Cel andere Daten zeigt, also schlechtere oder zumindest andere?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Kann sich jemand zum Unterschied der Versorgungskontexte äußern? – Herr Professor Dreger und dann Herr Professor Bethge.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Jetzt, es sind andere Daten. Die deutschen Daten sind ja ein bisschen schlechter, zumindest für die jüngeren Patienten. Das würde ich aber jetzt an diesem Herstellungsintervall festmachen, das in der Tat bei der ZUMA-1-Studie ausnehmend kurz war – ich glaube, auch in den USA wird das so in der Real World nicht unbedingt erreicht – und bei uns eben dann doch bedeutend länger ist. Das wird aber dann nur eine kleinere Rolle spielen. Aber es macht natürlich schon einen Unterschied aus, ob der Patient zwei Wochen oder vier Wochen warten muss. Dass die Daten bei uns schlechter waren, würde ich jetzt aber nicht alleine darauf schieben wollen, sondern das hat sicherlich auch etwas mit Patientenselektion zu tun. – Wolfgang, du wirst es ergänzen wollen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gerne. – Herr Bethge.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Aber es ist natürlich tatsächlich so: Selbst wenn man die Real-World-Daten der verschiedenen Länder nebeneinanderhält, braucht Deutschland mit am längsten sozusagen von der Entscheidung, CAR-T-Zellen zu geben, bis zur tatsächlichen Injektion für alle Präparate und alle Konstrukte. Das hat natürlich mit der mühsamen Versorgungsqualität in Deutschland zu tun, mit Kostenübernahmeanträgen und Prüfungen, mit der Genehmigung der Therapie vorab durch den Medizinischen Dienst und der Organisation, am Anfang auch der Slots, dass dann eben auch verfügbare CAR-T-Zell-Slots vorhanden sind. Das hat sich jetzt alles etwas gebessert, aber es bleibt weiterhin in unserer

Erfahrung ein sehr mühsamer Weg, bis sozusagen die Freigabe eines Patienten, CAR-T-Zellen zu bekommen, erfolgt ist. Das wird in diesen Studien oft gar nicht erfasst, weil letztlich die Apherese-Termine erst gemacht werden, wenn eine Kostenübernahme da ist.

Ich glaube schon, dass wir da auch hausgemachte Probleme in Deutschland haben, die aber nichts mit der Güte des Konstruktes zu tun haben, sondern mit der Organisation der Freigabe dieser teuren Therapie.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich habe eigentlich gehofft, dass diese Freigabe nicht mehr unbedingt da ist. Aber das ist, glaube ich, ein anderes Thema. – Herr Professor Lenz, bitte, Sie können vielleicht noch etwas zu diesem Versorgungskontext sagen.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Vielleicht ganz kurz. Erstens sehe ich, dass sich das aber doch in letzter Zeit signifikant verbessert hat. Die Zeit zwischen dem Erhalt eines Slots und Apherese des Produkts ist deutlich besser geworden. Zweitens ist das ganz häufig in der Realität gar nicht das Entscheidende, weil 85 Prozent unserer Patienten in dieser Situation eine Bridging-Therapie brauchen. Das heißt, sie müssen ja zuerst einmal in eine kontrollierte Situation kommen. Dass ein Patient tatsächlich dadurch, dass das Produkt nicht ausreichend schnell da ist, eine signifikante Einschränkung hinsichtlich seiner Prognose hätte, das stellt in aller Regel nicht die klinische Realität dar.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, vielen Dank für Ihre Äußerung, um das noch einmal in den Kontext zu setzen. – Frau Ludwig, war das die Beantwortung Ihrer Frage? – Ja, ich sehe, Sie nicken. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich hätte tatsächlich dazu auch noch mal eine Rückfrage an die Kliniker. Wir haben jetzt dieses 60-Monats-Update aus der ZUMA-Studie versus die SCHOLAR-Studie vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt bekommen. Da zeigt sich diese Überlebensrate von 40 Prozent unter CAR-T versus ungefähr 10 Prozent in den SCHOLAR-Daten. Dazu ist nun noch meine Frage, ob sich das in der Versorgungsrealität jetzt widerspiegelt oder nicht. Ich hatte Herrn Dreger jetzt so verstanden, dass in der Praxis doch mit deutlich niedrigeren Überlebensraten zu rechnen ist. Wie schätzen Sie dieses Ergebnis dieser 60-Monats-Analyse ein?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Bethge hat sich gleich gemeldet; dann Herr Dreger und anschließend Herr Glaß.

Herr Prof. Dr. Bethge (DAG-HSZT): Es ist tatsächlich so. Die SCHOLAR-Daten sind ja im Prinzip das, was vor CAR-T war. Das ist eben genau der Punkt: Die Prognose dieser Patientenpopulation ist so desolat, dass die CAR-T-Zell-Therapie ein signifikanter Zugewinn im therapeutischen Armamentarium darstellt. Selbst wenn das jetzt in Real World 30 Prozent oder knapp 40 Prozent Langzeitüberleber wären und es in den Studien noch mal so etwa 10 Prozent besser herauskommt, ist es immer noch für den einzelnen Patienten natürlich eine erstmalige Chance einer auch kurativen Therapie, während es vorher mit unter 10 Prozent eben ausweglos war. Ich glaube, so würde ich es einsortieren. Das sind ja genau die Patienten, die uns vorher alle weggestorben sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das kann ich nur so bestätigen. Letztlich ist es ja so, dass die Real-World-Daten aufgrund der Selektionsmechanismen, die da in der Regel zur Anwendung kommen, immer schlechter sind als Studiendaten. Bei den CAR-T-Zellen ist dieses Delta zwischen Real World und Studien ja erstaunlich gering. Das ist in Deutschland vielleicht ein bisschen größer als zum Beispiel in der großen amerikanischen Real-World-Analyse mit 1.500 Patienten, wo das ungefähr genauso ausgeht wie bei ZUMA-1, natürlich nicht nach fünf Jahren. Aber ich sagte ja schon, dass die Entscheidung letztlich bei dieser Entität – beim folliculären Lymphom ist es sicher anders – spätestens nach zwei Jahren gefallen ist, sodass ein fünfjähriges Follow-up so viel an Zusatzinformation da eigentlich gar nicht bringt.

Auf der anderen Seite sehen wir gerade bei der Patientenpopulation, die wir für die CAR-T-Zellen auswählen oder die wir für dafür geeignet halten, dass die Patienten, die es nicht schaffen – das ist natürlich dann auch eine Selektion, aus welchen Gründen auch immer –, dann eben alle nach kurzer Zeit verstorben sind. Insofern mag das auch ein kleines Puzzlestück sein, sicher nicht ganz so überzeugend. Aber ich denke, die SCHOLAR-1-Daten mit 10 Prozent nach fünf Jahren sind ziemlich realistisch.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (GLA): Mit einer kleinen Einschränkung, gerade schon gesagt: SCHOLAR-1 spiegelt die Therapiewirklichkeit vor CAR-T-Zellen wider. Wir hatten vorhin erwähnt, dass es inzwischen einige doch relevante Neuzulassungen gibt, Polatuzumab, Tafasitamab demnächst, und jetzt schon beginnend bispezifische Antikörper; das ist natürlich dynamisch zu sehen. Ich würde zwar der Tendenz zustimmen, dass das noch eine relevante Aussage macht, aber SCHOLAR-1 braucht eigentlich ein Update unter Berücksichtigung der jetzt zur Verfügung stehenden anderen Therapiemöglichkeiten, die da ja überhaupt nicht eingeschlossen sind. Da wird der Unterschied immer noch – das ist meine Überzeugung, aber das ist nichts mehr als ein Bauchgefühl eines Wissenschaftlers – messbar sein, aber er wird mit Sicherheit auch etwas kleiner sein.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke für diese Einschränkung. – Herr Jantschak, letzte Frage. Gibt es noch eine?

Herr Dr. Jantschak: Noch eine. Okay, wenn ich noch eine Frage stellen darf, dann vielen Dank. – Auch noch eine kurze Rückfrage an die Kliniker: Was passiert mit denjenigen Patienten, die diese Leukapherese bekommen haben, aber das CAR-T-Zell-Produkt nicht infundiert bekommen, wie werden sie behandelt?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Oh, das ging ganz schnell. – Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (DGHO): Das sind in der Regel Patienten, die eben nicht auf die Bridging-Therapie ansprechen und Progress zeigen. Sehr häufig ist dann der Versuch, diese Patienten doch noch in eine Remission zu kriegen, was dann eben in der Regel nicht klappt. Also, wir geben das Ziel einer CAR-T-Zell-Behandlung durch verschiedene Bridging-Therapien auch nicht auf. Aber diejenigen, die es am Ende nicht bekommen, sind dann die Patienten, die in der Regel am Lymphomprogress versterben oder unter einer Bridging-Therapie klinisch so leiden, dass sie sich dann eben nicht mehr qualifizieren; das wäre noch eine seltenere Alternative.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ganz kurz ergänzend: Diejenigen, die es auch nicht kriegen, sind halt die, die in diesem Intervall an infektiologischen oder anderen Komplikationen bei den verzweifelten Bemühungen, sie stabil zu halten, versterben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): So, ich schaue jetzt gerade noch einmal in die Runde. Gibt es noch eine wirklich sehr brennende Frage, die wir hier unbedingt beantworten müssen? Ich schaue jetzt Herrn Lorenz noch einmal an. – Er schüttelt den Kopf. Frau Ludwig? – Ist okay. – Wunderbar.

Dann bitte ich den pharmazeutischen Unternehmer: Herr Finzsch, machen Sie noch mal das Abschlussstatement, bevor wir alle auseinanderströmen.

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Vielen Dank für die gute Diskussion und für die zahlreichen Fragen. Ich denke, dass die Anhörung gezeigt hat, dass wir uns mit einem Indikationsgebiet befassen, in dem für die Menschen mit Axi-Cel ein signifikanter Zugewinn zur Verfügung steht. Hier wurde ebenfalls das kurative Ziel bei geringstmöglicher Toxizität genannt. Ich denke, dass wir nun besser verstehen, welcher Stellenwert Axi-Cel im deutschen Versorgungskontext zukommt und dass es insgesamt in der deutschen Behandlungslandschaft angekommen ist.

Aus der Diskussion wird deutlich, dass wir gerade hinsichtlich der Eignung der Patienten für die Therapie mit Axi-Cel auf immer umfassendere Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag zurückgreifen können. Wir haben uns auch sehr intensiv mit den deutschen Real-World-Daten beschäftigt. Auch hier wurde die Bedeutung für die Nutzenbewertung hervorgehoben. Uns zeigt sich, dass daraus ein beträchtlicher Zusatznutzen für Axi-Cel durchaus gerechtfertigt ist.

Die offenen Fragen hinsichtlich des Anteils der apherisierten Patienten, die nicht reinfundiert werden, nehmen wir gerne mit und würden die Antworten darauf dem G-BA anschließend zur Verfügung stellen. – Vielen herzlichen Dank für Ihre Zeit und die gute Diskussion.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ja, der Dank liegt ganz auf unserer Seite. Ganz herzlichen Dank auch an alle Kliniker, die nicht müde werden, sich hier zu beteiligen und auch immer wieder neu die gleichen Fragen zu beantworten. Das ist für uns sehr wichtig. Wir werden das alles bei den nächsten Diskussionen wägen und hoffen, Sie bald bei der einen oder anderen Diskussion wiederzusehen.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag und eine gute Woche. Bis dann!

Schluss der Anhörung: 11:06 Uhr