

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

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

*Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.06.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie ZUMA-7, RCT mit dem zu vergleichenden Wirkstoff....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group)
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EK	Einkaufspreis
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version
FAS	Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set)
FL	Follikuläres Lymphom
FPV	Fallpauschalenvereinbarung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDT	Hochdosistherapie
HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification);

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ID	Identifikationsnummer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
mEFS	Modifiziertes ereignisfreies Überleben (Modified Event-Free Survival)
mSAF	Modifiziertes Safety-Analyse-Set
n	Patienten mit Ereignis
N	Anzahl der Patienten der Analysepopulation
NE	Nicht abschätzbar (Not Estimable)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression der Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
Pola-BR	Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
r/r	rezidiert/refraktär
R-DHAP	Rituximab + Dexamethason + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol)
R-GDP	Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin (Platinol)
R-ICE	Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RPSFT	Rank-Preserving-Structural-Failure-Time
RR	Relatives Risiko
SD	Stabiler Erkrankungszustand oder Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOCT	Standard of Care Therapy
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Axicabtagen-Ciloleucel</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Yescarta®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XL03</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	<b>38650</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>16230191</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C83.3 (Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I116057, I127463, I116058, I116316, I110900, I114432, I127694, I128864, I116059, I80458, I73247, I80457, I112100, I76218, I96255, I100574, I116060, I76274, I30525, I18437, I77137, I18438, I116061, I129052, I92930, I130112, I129310, I128895, I21941, I21942, I21943, I85044, I128865, I116062, I116063, I76224, I111582, I110567</b>
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification); ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Yescarta <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.	14. Oktober 2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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.	23. August 2018
Yescarta® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.	21. Juni 2022
DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); FL: Follikuläres Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine Hochdosistherapie (HDT) geeignet sind	Induktionstherapie mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) <i>oder</i></li> <li>• R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) <i>oder</i></li> <li>• R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)</li> </ul> gefolgt von einer HDT mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) oder allogener Stammzelltransplantation (alloSCT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)		

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma, HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, erfolgte bereits eine Nutzenbewertung im Jahr 2023 (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890).

Das vorliegende Dossier wird auf Basis der Befristung der Geltungsdauer des am 21. Dezember 2023 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichten Beschlusses zur Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890 für die Patientengruppe a) eingereicht. Die Befristung wurde vom G-BA bis zum 01. Juli 2024 beschlossen. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurde vom G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Patientengruppe a) wie folgt festgelegt:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie (HDT) infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind:
- Induktionstherapie mit:
    - R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) *oder*
    - R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) *oder*
    - R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

Die Befristung betrifft nicht die Patientengruppe b) (Patienten, die nicht für eine HDT infrage kommen); auf die Patientengruppe b) wird im vorliegenden Dossier nicht näher eingegangen. Für diese Patientenpopulation war im Rahmen der einarmigen, offenen multizentrischen Phase II-Studie ALYCANTE Evidenz für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) generiert worden und die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ALYCANTE im Rahmen der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890 dargestellt und vom G-BA bereits bewertet worden.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### ***Erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind und für eine Hochdosistherapie geeignet sind***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axi-Cel gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT wurde eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) (ZUMA-7) mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen. Die Studie ZUMA-7 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zur Standardtherapie (Standard of Care Therapy, SOCT) bei Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, und die für eine autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) geeignet sind.

In den Tragenden Gründen des vorherigen Verfahrens zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Obwohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Unsicherheiten hinsichtlich des Verzerrungspotenzials beschrieb, wurden die Erläuterungen des pharmazeutischen Unternehmens (pU) zur Studiendurchführung und den Protokolländerungen ebenfalls berücksichtigt und als plausibel bewertet. Somit wurde kein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für die Studie ZUMA-7 ist somit von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Tabelle 1-7 zeigt die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Ergebnisse der Studie ZUMA-7. Für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird der Zusatznutzen primär anhand des post-hoc definierten modifizierten ereignisfreien Überlebens (post-hoc modified Event-Free Survival, mEFS 1) abgeleitet; eine post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse, mEFS 2, und das in der Studie präspezifizierte ereignisfreie Überleben (Event-Free Survival, EFS) werden ebenfalls herangezogen. Bezüglich der Sicherheit wird ein unerwünschtes Ereignis (UE) von speziellem Interesse nur dargestellt, falls auf Gesamtebene, bei den schweren oder bei den schwerwiegenden Ereignissen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) wird unabhängig davon dargestellt, da es nur für den Axi-Cel-Arm erhoben wurde (das CRS ist ein

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

identifiziertes Risiko von Axi-Cel, nicht aber der Therapien im Vergleichsarm). Schwere und schwerwiegende UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) werden dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie ZUMA-7, RCT mit dem zu vergleichenden Wirkstoff

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Mortalität</b>						
OS	82/180 (46)	NE [28,6; NE]	95/179 (53)	31,1 [17,1; NE]	HR: 0,726 [0,540; 0,977] 0,0168	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode	82/180 (46)	NE [28,6; NE]	91/179 (51)	15,5 [9,7; NE]	HR: 0,608 [0,449; 0,824] 0,0006	
<b>Morbidität</b>						
<b>Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand des ereignisfreien Überlebens</b>						
post-hoc mEFS 1	108/180 (60)	7,2 [4,9; 15,5]	133/179 (74)	2,1 [1,7; 2,8]	HR: 0,412 [0,317; 0,535] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
post-hoc mEFS 2 (Sensitivitätsanalyse)	106/180 (59)	10,2 [5,1; 15,8]	125/179 (70)	2,8 [2,1; 3,9]	HR: 0,469 [0,360; 0,611] <0,0001	
EFS (präspezifiziert)	108/180 (60)	8,3 [4,5; 15,8]	144/179 (80)	2,0 [1,6; 2,8]	HR: 0,398 [0,308; 0,514] <0,0001	
<b>Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen (Prüfarztbeurteilung)</b>						
PFS	101/180 (56)	14,7 [5,4; 43,5]	106/179 (59)	3,7 [2,9; 5,3]	HR: 0,506 [0,383; 0,669] <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
ORR	149/180 (83)	-	80/179 (45)	-	RR: 1,85 [1,55; 2,21] <0,0001	
CR	110/180 (61)	-	61/179 (34)	-	RR: 1,79 [1,42; 2,27] <0,0001	
DOR	73/149 (49)	41,7 [13,6; NE]	43/80 (54)	7,8 [5,0; NE]	HR: 0,791 [0,539; 1,162] 0,1144	
<b>Symptomatik</b>						
EQ-5D-5L VAS	Die Analysen zu diesen Endpunkten werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen <sup>a</sup> .					Zusatznutzen nicht belegt
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30						



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30	Die Analysen zu diesen Endpunkten werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen <sup>a</sup> .					Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit</b>						
<b>Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse</b>						
UE aller Grade	178/178 (100)	0,4 [0,3; 0,6]	168/168 (100)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 0,39 [0,31; 0,50] <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt
Schwere UE (Grad ≥3)	164/178 (92)	0,9 [0,8; 1,0]	140/168 (83)	0,5 [0,4; 0,5]	HR: 0,93 [0,74; 1,17] 0,5055	
SUE	108/178 (61)	3,6 [1,4; 8,7]	78/168 (46)	4,6 [3,1; 8,6]	HR: 1,04 [0,77; 1,41] 0,7926	
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>						
Neurologische Ereignisse	110/178 (62)	1,3 [1,2; 1,4]	33/168 (20)	NE [NE; NE]	HR: 3,95 [2,67; 5,84] <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt
Grad ≥3	38/178 (21)	NE [NE; NE]	1/168 (1)	NE [NE; NE]	HR: 38,28 [5,26; 278,75] <0,0001	
Schwerwiegend	34/178 (19)	NE [NE; NE]	1/168 (1)	NE [NE; NE]	HR: 32,82 [4,49; 239,79] <0,0001	
CRS	157/178 (88)	1,0 [0,1; 0,1]	-	-	-	
Grad ≥3	11/178 (6)	NE [NE; NE]	-	-	-	
Schwerwiegend	29/178 (16)	NE [NE; NE]	-	-	-	
Hypogammaglobulinämie	22/178 (12)	5,1 [5,0; NE]	1/168 (1)	NE [NE; NE]	HR: 15,67 [2,10; 117,17] 0,0003	
Grad ≥3	0/178	NE [NE; NE]	0/168	NE [NE; NE]	HR: NE	
Schwerwiegend	0/178	NE [NE; NE]	0/168	NE [NE; NE]	HR: NE	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Zytopenie	143/178 (80)	1,0 [0,9; 1,1]	135/168 (80)	0,7 [0,5; 1,1]	HR: 0,88 [0,69; 1,11] 0,2679	
Grad $\geq 3$	135/178 (76)	1,1 [1,0; 1,1]	126/168 (75)	1,1 [0,7; 1,9]	HR: 0,89 [0,69; 1,13] 0,3310	
Schwerwiegend	12/178 (7)	NE [NE; NE]	31/168 (18)	NE [NE; NE]	HR: 0,25 [0,13; 0,49] <0,0001	
Autoimmun- erkrankungen	22/178 (12)	5,1 [5,0; NE]	3/168 (2)	17,9 [NE; NE]	HR: 8,75 [2,05; 37,32] 0,0004	
Grad $\geq 3$	0/178	NE [NE; NE]	0/168	NE [NE; NE]	HR: NE	
Schwerwiegend	0/178	NE [NE; NE]	1/168	NE [NE; NE]	HR: NE	
Herzrhythmus- störungen	87/178 (49)	3,9 [1,2; NE]	34/168 (20)	NE [NE; NE]	HR: 2,82 [1,89; 4,20] <0,0001	
Grad $\geq 3$	8/178 (4)	NE [NE; NE]	2/168 (1)	NE [NE; NE]	HR: 3,34 [0,71; 15,82] 0,1066	
Schwerwiegend	10/178 (6)	NE [NE; NE]	4/168 (2)	NE [NE; NE]	HR: 2,13 [0,67; 6,82] 0,1919	
<b>Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT</b>						
<b>Häufige schwere UE nach SOC/PT</b>						
PT: Febrile Neutropenie	7/178 (4)	28,3 [12,1; NE]	46/168 (27)	7,2 [4,5; NE]	HR: 0,05 [0,02; 0,13] <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Neutropenie	74/178 (42)	NE [3,1; NE]	28/168 (17)	NE [NE; NE]	HR: 2,71 [1,75; 4,19] <0,0001	
PT: Thrombo- zytopenie	14/178 (8)	NE [NE; NE]	37/168 (22)	NE [NE; NE]	HR: 0,29 [0,16; 0,55] <0,0001	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	21/178 (12)	12,0 [NE; NE]	30/168 (18)	5,0 [5,0; NE]	HR: 0,53 [0,30; 0,94] 0,0261	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und	30/178 (17)	6,0 [NE; NE]	13/168 (8)	7,1 [4,9; NE]	HR: 2,20 [1,12; 4,31] 0,0183	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
Beschwerden am Verabreichungsort						
PT: Fieber	15/178 (8)	6,0 [NE; NE]	1/168 (1)	NE [NE; NE]	HR: 13,18 [1,73; 100,25] 0,0012	
PT: Thrombozy- tenzahl vermindert	13/178 (7)	NE [NE; NE]	60/168 (36)	NE [3,4; NE]	HR: 0,14 [0,08; 0,26] <0,0001	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	41/178 (23)	NE [NE; NE]	15/168 (9)	32,2 [NE; NE]	HR: 2,70 [1,47; 4,97] 0,0008	
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	18/178 (10)	27,6 [NE; NE]	2/168 (1)	NE [NE; NE]	HR: 7,87 [1,82; 34,10] 0,0011	
PT: Hypotonie	21/178 (12)	NE [NE; NE]	5/168 (3)	NE [NE; NE]	HR: 3,88 [1,46; 10,31] 0,0033	
<b>Häufige SUE nach SOC/PT</b>						
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12/178 (7)	21,1 [6,0; NE]	26/168 (15)	NE [NE; NE]	HR: 0,19 [0,08; 0,44] <0,0001	
PT: Febrile Neutropenie	6/178 (3)	28,3 [12,1; NE]	22/168 (13)	NE [NE; NE]	HR: 0,09 [0,03; 0,32] <0,0001	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36/178 (20)	6,0 [NE; NE]	11/168 (7)	8,6 [4,9; NE]	HR: 3,39 [1,68; 6,85] 0,0003	
PT: Fieber	34/178 (19)	6,0 [NE; NE]	8/168 (5)	8,6 [NE; NE]	HR: 4,67 [2,07; 10,53] <0,0001	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	33/178 (19)	18,0 [NE; NE]	8/168 (5)	17,9 [17,9; NE]	HR: 4,61 [2,04; 10,44] <0,0001	
PT: Enzephalo- pathie	17/178 (10)	NE [NE; NE]	1/168 (1)	NE [NE; NE]	HR: 16,31 [2,17; 122,49] 0,0002	
SOC: Gefäß- erkrankungen	21/178 (12)	35,7 [35,7; NE]	3/168 (2)	NE [NE; NE]	HR: 5,93 [1,75; 20,06] 0,0011	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Axi-Cel		SOCT		Vergleich Axi-Cel vs. SOCT	Ausmaß und Aussage- sicherheit
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	
PT: Hypotonie	17/178 (10)	NE [NE; NE]	3/168 (2)	NE [NE; NE]	HR: 5,27 [1,54; 18,01] 0,0030	
<p>Datenschnitt: 25. Januar 2023 (Endpunkte OS, PFS, ORR, CR, DOR, UE)</p> <p>Datenschnitt: 18. März 2021 (Endpunkte EFS, Symptomatik anhand der EQ-5D VAS, Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30)</p> <p>Dargestellte Analysen auf dem vollständigen Analyse-Set (FAS) für die Endpunkte der Mortalität und Morbidität und auf dem modifizierten Safety-Analyse-Set (mSAF) für die Endpunkte der Sicherheit.</p> <p>a: Aufgrund des schnell sinkenden Rücklaufs bei den patientenberichteten Endpunkten werden die zugehörigen Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, aber ergänzend in Modul 4 dargestellt.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mEFS: Modifiziertes ereignisfreies Überleben (Modified Event-Free Survival); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RPSFT: Rank-Preserving-Structural-Failure-Time; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</p>						

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Angabe „ja“ oder „nein“.  DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie;  HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)</p>		

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

### **Mortalität**

Bis zum Datenschnitt am 25. Januar 2023 waren **46%** der Patienten im Axi-Cel-Arm und **53%** der Patienten im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 verstorben. Das **mediane OS** wurde im **Axi-Cel-Arm nicht erreicht**, im **SOCT-Arm** lag die mediane Ereigniszeit bei **31,1** Monaten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter **Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel** (Hazard Ratio (**HR**) [95%-Konfidenzintervall (**KI**)]: **0,726 [0,540; 0,977]**; **p=0,0168**). Allerdings berücksichtigt diese Analyse nicht, dass manche Patienten im Vergleichsarm eine chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie als Folgetherapie erhielten, was den wahren Behandlungseffekt höchstwahrscheinlich unterschätzt.

Daher wird auch die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse nach Rank-Preserving-Structural-Failure-Time (RPSFT)-Methode herangezogen, die die Auswirkungen dieses Behandlungswechsels berücksichtigt. **Die RPSFT-Analyse zeigt einen noch deutlicheren Effekt (HR [95%-KI]: 0,608 [0,449; 0,824]; p=0,0006).**

Für die Endpunktkategorie **Mortalität** wird somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Axi-Cel gegenüber SOCT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als **bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine**

**moderate Verlängerung der Lebensdauer** im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie. Die Studie ZUMA-7 ist seit ca. 30 Jahren die erste RCT in der Indikation DLBCL, die einen statistisch signifikanten Mortalitätsvorteil gezeigt hat und stellt somit einen Meilenstein im vorliegenden Indikationsgebiet dar.

### **Morbidität: Scheitern eines kurativen Therapieansatzes anhand des ereignisfreien Überlebens**

Der G-BA zog im vorherigen Verfahren zur Ableitung eines Zusatznutzens trotz geäußerter Unsicherheiten bezüglich der in der Studie ZUMA-7 präspezifizierten Operationalisierung des EFS (Tod jeglicher Ursache, Progression der Erkrankung, Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease, SD) als bestes Gesamtansprechen bis einschließlich Tag 150, Beginn einer neuen Lymphomtherapie) inklusive Sensitivitätsanalysen des pU und des IQWiG als Abbildung des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes heran. Es wurde ein nicht quantifizierbarer Vorteil von Axi-Cel festgestellt, da das Nichterreichen eines vollständigen Ansprechens (Complete Response, CR) zum Abschluss der Therapie nicht als eigenständige Komponente abgebildet wurde. Ebenfalls gäbe es Unsicherheiten, ob die Komponente Beginn einer neuen Lymphomtherapie das Scheitern des kurativen Therapieansatzes adäquat abbilde. Im Addendum der Nutzenbewertung nannte das IQWiG als eine weitere Komponente des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes das Nichterreichen eines CR oder eines partiellen Ansprechens (Partial Response, PR) zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung über HDT + ASCT.

Um die Punkte des G-BA und des IQWiG zu adressieren, wird für die Ableitung des Zusatznutzens ein **post-hoc definiertes modifiziertes EFS (mEFS 1)** herangezogen. Hierbei wurden die neuen Komponenten „Nichterreichen eines CR oder PR nach verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im SOCT-Arm“, sowie „Nichterreichen eines CR nach verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ hinzugefügt. Bezüglich des Beginns einer neuen Lymphomtherapie werden nur solche Patienten als Ereignis gewertet, die zuvor ein durch den Prüfarzt festgestelltes SD oder eine Progression der Erkrankung (Progressive Disease, PD) aufwiesen. Die Analyse erfolgte auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021, da die verblindete zentrale Beurteilung danach per Protokoll nicht mehr vorgesehen war und nach diesem Datenschnitt die Entblindung der Studie ZUMA-7 erfolgte.

Bei **60%** der Patienten im **Axi-Cel-Arm** trat ein post-hoc mEFS 1-Ereignis mit einer medianen Ereigniszeit von 7,2 Monaten auf. Im **Vergleichsarm** lag der Anteil an Patienten mit Ereignis bei **74%** mit einer medianen Ereigniszeit von 2,1 Monaten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter **Vorteil von erheblichem Ausmaß für Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,412 [0,317; 0,535], p<0,0001). Die mediane Ereigniszeit war im Axi-Cel-Arm mehr als dreimal so lang wie im Vergleichsarm.**

Von insgesamt 8 Patienten im Axi-Cel-Arm, die aufgrund der Komponente „Nichterreichen eines CR an Tag 150 nach verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ ein Ereignis hatten, erreichten 4 Patienten nach Monat 9 ein CR, ein Patient hatte eine spätere Umwandlung in ein PR, und 2 Patienten wiesen ein andauerndes PR nach Monat 18

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

ohne Progression oder Bedarf an einer neuen Lymphomtherapie auf. Ebenso gab es einen Patienten im Axi-Cel-Arm, der ein Ereignis aufgrund einer PD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung aufwies, der nach dieser initialen Krankheitsbeurteilung jedoch ein CR erreichte (ohne Einleitung einer neuen Lymphomtherapie). Somit ist insgesamt sogar von einer Unterschätzung des Behandlungsvorteils von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie in dieser post-hoc definierten Analyse auszugehen. Dieses erst **spät auftretende Ansprechen ist unter Behandlung mit CAR-T-Zell-Therapien häufig zu beobachten**, was darauf hindeutet, dass bei den genannten Patienten der kurative Ansatz der Therapie mit Axi-Cel noch nicht gescheitert ist.

In der **Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2** wird die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüfarzt“ durch die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung“ ersetzt. In der Studie ZUMA-7 wurden **alle klinischen Entscheidungen** (wie auch der Beginn einer Folgetherapie) ausschließlich auf der **Grundlage der Beurteilung des behandelnden Arztes** (im Rahmen der Studie ZUMA-7 der Prüfarzt) getroffen, wie es auch in der realen klinischen Praxis der Fall ist. Die verblindeten zentralen Beurteilungen wurden nicht in Echtzeit durchgeführt und wurden nicht in den klinischen Entscheidungsprozess für die Patienten integriert. Diese Sensitivitätsanalyse ist primär zur Bestätigung der primären Analyse unter Berücksichtigung der vom IQWiG angemerkten Unsicherheiten bezüglich der unverblindeten Prüfarztbeurteilung zu werten. In der Sensitivitätsanalyse **bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil von erheblichem Ausmaß von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,469 [0,360; 0,611], p<0,0001)**.

Somit wird insgesamt unter Berücksichtigung der post-hoc definierten Endpunkte mEFS 1, der Sensitivitätsanalyse mEFS 2 und des präspezifizierten EFS für den **Morbiditätsendpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand des EFS ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Axi-Cel gegenüber SOCT abgeleitet.

### **Morbidität: Weitere Endpunkte der Morbidität**

Neben dem primären Endpunkt EFS wurde die Morbidität in der Studie ZUMA-7 anhand des Progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS), der objektiven Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), der CR-Rate, der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) und der Symptomatik anhand der European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS) und der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) untersucht. Der Anteil der fehlenden Werte steigt bei allen patientenberichteten Endpunkten im Studienverlauf stark an, weswegen **trotz der eigentlichen Patientenrelevanz die Endpunkte der Symptomatik EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens** herangezogen werden.

Für das PFS und die Endpunkte des Tumoransprechens wurde primär die Analysen nach Prüfarztbeurteilung zum Datenschnitt 25. Januar 2023 herangezogen. Bezüglich des PFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied von erheblichem Ausmaß zugunsten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von Axi-Cel (**HR** [95%-KI]: **0,506** [0,383; 0,669]; **p<0,0001**). Ebenso zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von erheblichem Ausmaß für Axi-Cel in der ORR (relatives Risiko (**RR**) [95%-KI]: **1,85** [1,55; 2,21], **p<0,0001**) und in der CR-Rate (**RR** [95%-KI]: **1,79** [1,42; 2,27], **p<0,0001**) im Vergleich zur SOCT. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der DOR konnte nicht nachgewiesen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich in der Endpunktkategorie **Morbidität** insgesamt somit aufgrund einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine langfristige Freiheit von schweren bzw. schwerwiegenden Symptomen bzw. Folgekomplikationen und Nebenwirkungen ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Axi-Cel gegenüber SOCT.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie auch bei den Endpunkten zur Symptomatik beschrieben, werden die Auswertungen zu den Funktionsskalen und des globalen Gesundheitszustands anhand des EORTC QLQ-C30 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens für die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** herangezogen. Somit ist ein **Zusatznutzen** von Axi-Cel gegenüber SOCT **nicht belegt**.

### Sicherheit

Auflage für eine erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung durch den G-BA ist die Darstellung von Ereigniszeitanalysen für UE basierend auf einer Auswertungspopulation, mit der für den Axi-Cel-Arm auch UE, die während der vorbereitenden Prozesse (d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion) vor Infusion mit Axi-Cel auftraten, in der Auswertung berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurde die Auswertung der Sicherheit in diesem Nutzendossier grundsätzlich überarbeitet und durch die Darstellung von Ereigniszeitanalysen auf einer neu definierten Auswertungspopulation, dem modifizierten Safety-Analyse-Set, den Auflagen des G-BA Folge geleistet.

Insgesamt trat bei allen Patienten mindestens ein UE im Studienverlauf auf, es zeigte sich ein **statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE** (**HR** [95%-KI]: **0,39** [0,31; 0,50], **p<0,0001**). Es zeigt sich **weder bei der Gesamtrate der schweren UE noch bei den SUE ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied** zwischen den Behandlungsarmen.

Innerhalb der UE **von speziellem Interesse** zeigen sich statistisch signifikante Effekte **zuungunsten von Axi-Cel in Bezug auf neurologische Ereignisse** (jeglicher Grad: **HR** [95%-KI]: 3,95 [2,67; 5,84], **p<0,0001**, Grad  $\geq 3$ : **HR** [95%-KI]: 38,28 [5,26; 278,75], **p<0,0001** und schwerwiegende UE: **HR** [95%-KI]: 32,82 [4,49; 239,79], **p<0,0001**). Ebenfalls konnten statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Axi-Cel bei den UE von speziellem Interesse **Hypogammaglobulinämie, Autoimmunerkrankungen und Herzrhythmusstörungen** beobachtet werden. Es gab allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schweren und schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen und Autoimmunerkrankungen und in beiden Armen traten keine schweren oder schwerwiegenden Hypogammaglobulinanämien im Studienverlauf auf.



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Dem gegenüber steht ein statistisch **signifikanter Vorteil** von **Axi-Cel** bei **schwerwiegenden Zytopenien (HR [95%-KI]: 0,25 [0,13; 0,49], p<0,0001)**. Das CRS wurde im SOCT-Arm nicht erhoben, da es ein identifiziertes Risiko von Axi-Cel ist, aber keines der Chemotherapien, die im Vergleichsarm gegeben wurden. Im Axi-Cel-Arm trat das CRS bei 157 Patienten (88%) auf.

Aufgeschlüsselt nach **SOC und PT** zeigten sich sowohl **positive als auch negative Effekte** einer Behandlung mit Axi-Cel. Statistisch signifikante Behandlungseffekte für schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT sind in Tabelle 1-7 einzusehen.

Das in der **Studie ZUMA-7 beobachtete Sicherheitsprofil** der Behandlung mit Axi-Cel entspricht den mit einer **CAR-T-Zell-Therapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen**. Zu den charakteristischen UE gehören insbesondere das CRS sowie neurologische Ereignisse. Symptome eines CRS traten im Median innerhalb von drei Tagen nach Axi-Cel-Infusion auf, waren im Studienverlauf der ZUMA-7 gut behandelbar und klangen im Median nach sieben Tagen ab. Neurologische Ereignisse waren in der Regel gut therapierbar.

Seit der 2018 erfolgten Erstzulassung von Axi-Cel wurden wesentliche Fortschritte beim Management der charakteristischen UE erzielt. Umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurden etabliert, die gewährleisten, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind. Im Laufe der Zeit sind sowohl in den verschiedenen Studien mit Axi-Cel als auch im Versorgungsalltag die Raten an schwerwiegenden Ereignissen wie CRS und neurologische Ereignisse zurückgegangen, während die **Wirksamkeit von Axi-Cel konstant** blieb und das **Toxizitätsmanagement verbessert** wurde. Auch in der Fachinformation wird ausdrücklich auf das mögliche Auftreten eines CRS und neurologischer Ereignisse, die notwendige Überwachung der Patienten und das Management eines CRS mit Tocilizumab hingewiesen.

Es zeigen sich insgesamt **sowohl negative als auch positive Effekte** durch die Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT. Für die Endpunktkategorie **Sicherheit** ist somit ein **Zusatznutzen** von Axi-Cel gegenüber SOCT **nicht belegt**.

### **Gesamtfazit zum Zusatznutzen**

In der Studie ZUMA-7 zeigt sich **für das OS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** aufgrund einer moderaten und nicht nur geringfügigen Verlängerung der Überlebensdauer. Die Studie ZUMA-7 ist seit ca. 30 Jahren die erste RCT in der Indikation DLBCL, die einen statistisch signifikanten Mortalitätsvorteil gezeigt hat und stellt einen **Meilenstein im vorliegenden Indikationsgebiet** dar.

Von besonderer Patientenrelevanz bei einer Behandlung mit kurativer Intention ist der Morbiditätsendpunkt **Scheitern des kurativen Therapieansatzes**, der im vorliegenden Nutzendossier mittels zwei **post-hoc definierten Analysen eines modifizierten EFS und der in der Studie ZUMA-7 präspezifizierten Definition des EFS umfassend abgebildet** wurde.

Es zeigen sich hierbei **konsistente statistisch signifikante Vorteile von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie**, deren **Ausmaß** als **erheblich** eingestuft werden kann. Die statistisch **signifikanten Vorteile** ebenfalls **erheblichen Ausmaßes** für **PFS, ORR und CR**, sowie eine merkliche Verlängerung der DOR stützen diesen **Vorteil in der Morbidität**.

In der Studie ZUMA-7 zeigten sich bereits bekannte und für eine CAR-T-Zell-Therapie charakteristische, früh auftretende und in der Regel reversible Nebenwirkungen. Es konnte **bereits umfangreiche Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen** gesammelt werden und die **Behandlung mit CAR-T-Zellen** stellt mittlerweile eine **gut etablierte Therapieoption** dar, die auch in der **Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als Standardtherapie für Patienten mit einem frühen Rezidiv in der Zweitlinie** empfohlen wird.

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zell-Therapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Axi-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht infrage. Somit kann für **Axi-Cel** im vorliegenden Anwendungsgebiet ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

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

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

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

Das DLBCL ist eine sehr heterogene, neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems, die mit einem Anteil von 30-40% zu den häufigsten Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) bei Erwachsenen zählt.

### Zielpopulation von Axi-Cel

Axi-Cel wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.

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

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung, die unbehandelt tödlich verläuft. Derzeit beträgt das 5-Jahres-Überleben für DLBCL-Patienten nach Erstlinien-Therapie mit Rituximab und Polychemotherapie 60-70%. Für Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung (r/r DLBCL) sind die Behandlungsergebnisse deutlich schlechter; bei Nichtansprechen auf die Therapie beträgt das mediane Überleben weniger als ein Jahr. Die Therapie von Patienten mit einem r/r DLBCL stellt somit weiterhin eine große Herausforderung dar.

Vor Zulassung der CAR-T-Zell-Therapien war eine ASCT mit vorangehender intensiver Induktionschemotherapie und konsolidierender HDT ein kurativer Therapieansatz in der Zweitlinie; Voraussetzung hierfür ist, dass die Patienten für eine HDT geeignet sind, also „Hochdosisfähig“ sind. Zahlreiche Auswertungen zeigen, dass 50 bis 70 % der Patienten mit r/r DLBCL für eine ASCT infrage kommen. Der deutlich kleinere Anteil wird aufgrund hohen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Alters, Komorbiditäten oder eines allgemein schlechten körperlichen Zustands als ungeeignet eingestuft. Ihnen bleibt nur der Wechsel in ein palliatives Therapiekonzept.

Axi-Cel ist seit 2018 für die Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben, zugelassen. In der Zulassungsstudie ZUMA-1 war annähernd die Hälfte der Patienten nach 5 Jahren noch am Leben; nach der Zulassung erhobene Daten aus der Praxis bestätigten die positiven Ergebnisse der klinischen Studie. Seit 2022 ist Axi-Cel auch in der Zweitlinientherapie von Patienten mit einem r/r DLBCL zugelassen. Die signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Zulassungsstudie ZUMA-7 (siehe auch Modul 4A des vorliegenden Dossiers) führte zur Aufnahme von Axi-Cel in die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als Standardzweitlinientherapie bei Patienten mit einem Frührezidiv (Rezidiv  $\leq$  12 Monate). Die hohe Wirksamkeit einer CAR-T-Zell-Therapie und das sehr gute Ansprechen der Patienten hat einen Paradigmenwechsel im Umgang mit r/r DLBCL-Patienten bewirkt, die frühere Einteilung in „Hochdosisfähig“ bzw. „Nicht-Hochdosisfähig“ spielt bei Patienten mit einem Frührezidiv im klinischen Alltag zwar weiterhin eine Rolle, in den Leitlinien ist jedoch v. a. entscheidend, ob die Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind oder nicht. Klar definierte Kriterien zur Eignung einer CAR-T-Zell-Therapie sind zwar aktuell nicht verfügbar, jedoch haben Erfahrungen aus der Praxis gezeigt, dass eine CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten durchführbar ist, die für eine ASCT nicht infrage gekommen wären. Schätzungen zufolge sind ca. 70% der Patienten mit einem frühen Rezidiv in der Zweitlinie für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet. So können auch Patienten, die sich z. B. auf Grund des hohen Alters oder Komorbiditäten nicht für eine HDT mit nachfolgender Stammzelltransplantation eignen, mit einer CAR-T-Zell-Therapie behandelt werden.

Axi-Cel erweitert als CAR-T-Zell-Therapie die kurativen Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit r/r DLBCL. Die Gabe erfolgt als einmalige Infusion in einem qualifizierten Behandlungszentrum. Die hohen Anforderungen an das Behandlungszentrum werden in der Qualitätssicherungs-Richtlinie für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) (Anlage I: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien) des G-BA geregelt.

Auch das Alter der Patienten spielt keine Rolle, so dass eine CAR-T-Zell-Therapie auch für ältere Patienten, die ggf. nicht geeignet für eine HDT sind, infrage kommt. Somit steht die CAR-T-Zell-Therapie einem breiten Patientenkollektiv zur Verfügung. Axi-Cel zeichnet sich außerdem durch eine hohe Herstellungseffizienz sowie eine schnelle Verfügbarkeit aus.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten mit einem r/r DLBCL mit Axi-Cel eine wirksame und langanhaltende Therapie zur Verfügung steht, die einen kurativen Ansatz auch bei Patienten verfolgt, für die möglicherweise nur noch palliative Therapieoptionen infrage kommen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind	<b>908–1.394</b>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;  HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)</p>		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine CAR-T-Zell-Therapie infrage kommen und für eine HDT geeignet sind	Beträchtlicher Zusatznutzen	908–1.394
<p>Hinweis: Die Zielpopulation von Axi-Cel umfasst ausschließlich Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)</p>				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	<u>Arzneimittelkosten</u> 280.302,26€ <sup>b,c</sup> <u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</u> 707,56 € <u>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)</u> 600,00 €  <u>Gesamtkosten</u> 281.609,82 €
Stand Lauer-Taxe: 01. April 2024 a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: In der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2024) ist kein Apothekenverkaufspreis angegeben und es ist nur ein Taxe-Klinik-EK in Höhe von 272.000 € gelistet, der in diesem Fall dem Herstellerabgabepreis entspricht. c: Kosten enthalten DRG (R61H) mit dem dazugehörigen Zusatzentgelt ZE162 sowie Zusatzentgelte der jeweiligen FPV nach dem Entgelttarif CHARITÉ Berlin (Stand 01.01.2024) DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group); EK: Einkaufspreis; FPV: Fallpauschalenvereinbarung; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>Patienten, die für eine HDT geeignet sind</b>				
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosischemotherapie und anschließender autologen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionschemotherapie)</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	R-DHAP	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	15.041,01 €-15.057,69 €
		R-GDP		10.885,30 €-10.901,83 €
		R-ICE		16.022,71 €-16.023,34 €
<i>Hochdosischemotherapie mit einer autologen Stammzelltransplantation</i>				
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	ASCT	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	41.182,35 € <sup>b</sup>
<b>Induktionstherapie sowie nachfolgende Hochdosischemotherapie und anschließender allogenen Stammzelltransplantation (Voraussetzung: Ansprechen auf Induktionschemotherapie)</b>				
<i>Induktionstherapie</i>				
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	R-DHAP	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	15.041,01 €-15.057,69 €
		R-GDP		10.885,30 €-10.901,83 €
		R-ICE		16.022,71 €-16.023,34 €
<i>Hochdosischemotherapie mit einer allogenen Stammzelltransplantation</i>				
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	alloSCT	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	63.099,50 €-96.921,88 € <sup>c</sup>



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>Induktionstherapie + ASCT</b>				
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	ASCT + R-DHAP	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	56.223,36 €-56.240,04 €
		ASCT + R-GDP		52.067,65 €-52.084,18 €
		ASCT + R-ICE		57.205,06 €-57.205,69 €
<b>Induktionstherapie + alloSCT</b>				
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	alloSCT + R-DHAP	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT geeignet sind	78.140,51 €-111.979,57 €
		alloSCT + R-GDP		73.984,80 €-107.823,71 €
		alloSCT + R-ICE		79.122,21 €-112.945,22 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
<b>Patienten, die nicht für eine HDT geeignet sind</b>				
A	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	Pola-BR	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die <u>nicht</u> für eine HDT geeignet sind	88.710,77 €- 88.711,71 €
		Tafasitamab + Lenalidomid		105.617,71 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Kosten enthalten Zusatzentgelt ZE163 für die DRG A42A sowie das Zusatzentgelt ZE162 für die DRG A15C.</p> <p>c: Kosten enthalten Zusatzentgelt ZE163 für die DRG R61G, ZE163 für die DRG A04E sowie Zusatzentgelte der jeweiligen FPV (ZE2024-35.01; ZE2024-35.02; ZE2024-35.03) sowie Z42Z (Nicht mit dem Fallpauschalen-Katalog vergütete vollstationäre Leistungen [Anlage 3a und 3b]).</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen (Diagnosis Related Group); FPV: Fallpauschalenvereinbarung; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); Pola-BR: Polatuzumab vedotin + Bendamustin + Rituximab; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Yescarta muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt angewendet werden, der über Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien verfügt und in der in der Anwendung und im Management von mit dem Arzneimittel behandelten Patienten geschult ist.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) müssen vor der Infusion mindestens 1 Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer zusätzlichen Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, in dem Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Lieferengpasskatalog der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS zur Verfügung stehen.

Yescarta ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Verfügbarkeit von Yescarta muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion begonnen wird.

*Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)*

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphozytendepletion, das aus intravenös angewendetem Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> und intravenös angewendetem Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> besteht, muss vor der Infusion von Yescarta angewendet werden. Die hierfür empfohlenen Tage sind der 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Yescarta.

*Prämedikation*

- Es wird ca. 1 Stunde vor der Infusion von Yescarta eine Prämedikation mit oralem Paracetamol 500 – 1.000 mg und intravenösem oder oralem Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg oder äquivalenten Arzneimitteln empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren. Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen, da diese die Aktivität von Yescarta beeinflussen kann.

---

*Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Überwachung*

- Die Patienten müssen in den ersten 7 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte können eine Hospitalisierung für die ersten 7 Tage nach der Infusion, oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen.
- Nach Ablauf der ersten 7 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.
- Patienten müssen sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufhalten.

*Verabreichung*

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

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.