

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.06.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 6 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 7 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 14 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 14 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 15 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 16 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 16 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 7 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 15 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 16 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Aufbau und Wirkmechanismus von Axi-Cel | 9 |
| Abbildung 2-2: Herstellung der Axi-Cel-CAR-T-Zellen..... | 11 |
| Abbildung 2-3: Ablauf der Therapie mit Axi-Cel..... | 12 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ASCT | Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation) |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| ATMP | Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products) |
| Axi-Cel | Axicabtagen-Ciloleucel |
| CAR | Chimärer Antigen-Rezeptor |
| CD | Cluster of Differentiation |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie |
| DLBCL | Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| Fas | First Apoptosis Signal |
| FasL | First Apoptosis Signal-Ligand |
| FL | Follikuläres Lymphom |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HGBL | Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma) |
| IL | Interleukin |
| Kg | Kilogramm |
| Liso-Cel | Lisocabtagen maraleucel |
| LTR | Long Terminal Repeat |
| M ² | Quadratmeter |
| mAb | Monoklonaler Antikörper (Monoclonal Antibody) |
| Mg | Milligramm |
| ML | Milliliter |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| PBMZ | Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes |
| PMBCL | Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma) |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| r/r | Rezidiert/refraktär |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|-----------------------------------|
| scFv | Single-Chain Fragment Variable |
| TCR | T-Zell-Rezeptor (T-Cell Receptor) |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|-------------------------------|
| Wirkstoff: | Axicabtagen-Ciloleucel |
| Handelsname: | Yescarta® |
| ATC-Code: | L01XL03 |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code | |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|------------------|--|---------------|
| 16230191 | EU/1/18/1299/001 | Dispersion von Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL für eine Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg), mit maximal 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen | 1 Beutel |
| CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; kg: Kilogramm; mL: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) ist die Behandlung von 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 [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 [2]. Gemäß Weltgesundheitsorganisation gehört sowohl das DLBCL als auch das HGBL zu den reifzelligen aggressiven B-Zell-NHL [3], welche sich durch einen schnellen und aggressiven Verlauf auszeichnen und unbehandelt tödlich verlaufen [4]. Früher wurde das HGBL unter dem DLBCL subsummiert, mittlerweile wird das HGBL aber als definitive Entität gelistet [3]. Wenn im Rahmen des vorliegenden Dossiers von DLBCL die Rede ist, inkludiert dies auch das HGBL.

Zwischen 30% und 45% der Patienten sprechen nicht auf eine Erstlinientherapie an oder erleiden nach Remission einen Rückfall [5-7]. Der Zeitpunkt des Rezidivs beeinflusst die Prognose der Patienten mit einem rezidiertem oder refraktären (r/r) aggressiven B-Zell-NHL maßgeblich. Insbesondere Patienten mit einem Rezidiv/einer refraktären Erkrankung innerhalb von 12 Monaten, sogenannte Hochrisikopatienten, haben eine schlechtere Prognose und weisen ein geringeres Gesamtüberleben auf als Patienten mit einem späteren Rezidiv [6, 8, 9]. Mit einem 3-Jahres-Überleben von lediglich 39% und einem medianen Gesamtüberleben von, im äußersten Fall, nur 3-6 Monaten, ist die Prognose für diese Hochrisikopatienten sehr schlecht [6, 10, 11]. Ein weiterer Punkt, der die Prognose der Patienten mit r/r DLBCL negativ beeinflusst, ist die begrenzte Auswahl an weiteren Therapiemöglichkeiten. Die autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT), die bisherige

Standardtherapie in der Zweitlinie [4], bewirkt nur bei 10% der Patienten eine Heilung [12]. Zudem sprechen Hochrisikopatienten nach einer Erstlinientherapie schlechter auf eine Zweitlinientherapie an, als Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt ein Rezidiv/eine refraktäre Erkrankung aufweisen [8].

Für diese Hochrisikopatienten, die innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren oder primär refraktär sind, wird seit 2022 in den Leitlinien eine chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie mit Axi-Cel oder Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) empfohlen [4, 13, 14]. Keine Rolle in der Versorgung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet spielt die allogene Stammzelltransplantation, bei der das blutbildende System des Patienten durch fremde Spenderzellen ersetzt wird; sie ist in den Leitlinien nur noch als eine therapeutische Option für Patienten nach Versagen einer CAR-T-Zell-Therapie genannt [4]. Eine ASCT wird nur bei Patienten mit einem Rezidiv >12 Monaten (Spätrezidiv) empfohlen. Voraussetzung hierfür ist, dass die Patienten für eine Hochdosischemotherapie im Rahmen der ASCT in Frage kommen, also hochdosisfähig sind [4]. Bei Patienten mit einem Rezidiv \leq 12 Monaten (Frührezidiv) spielt die Hochdosisfähigkeit der Patienten in der klinischen Betrachtung weiterhin eine Rolle, in den Leitlinien hingegen ist entscheidend, dass die Patienten CAR-T-fähig sind.

Die CAR-T-Zell-Therapie gilt heute Standardbehandlung in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit einem Frührezidiv oder bei Patienten, die primär refraktär sind [4, 13]. Dabei sollte eine CAR-T-Zell-Therapie auch älteren Patienten, die möglicherweise nicht für eine der im Rahmen einer Stammzelltransplantation durchgeführten Hochdosischemotherapie in Frage kommen, angeboten werden [4]. Die Unterteilung der Patienten in Hochdosisfähigkeit und damit Eignung für eine Stammzelltherapie bzw. nicht-Hochdosisfähigkeit (keine Eignung für eine Stammzelltherapie) findet keine Anwendung mehr, da die CAR-T-Zell-Therapie für eine größere Patientenpopulation in Frage kommt. Axi-Cel hat somit das Potential, den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet zu decken, indem es Hochrisikopatienten eine potenziell kurative Behandlung bietet.

Struktureller Aufbau des Axi-Cel-CAR

Der bei Axi-Cel auf den T-Zellen exprimierte CAR enthält als extrazelluläre Bindedomäne ein gegen Cluster of Differentiation (CD)19 gerichtetes Single-Chain Fragment Variable (scFv) des monoklonalen Antikörpers (Monoclonal Antibody, mAb) FMC63 [15]. Nachdem das Signal der extrazellulären Bindung des scFv an CD19 die Zellmembran passiert hat, wird dieses mittels einer zyttoplasmatischen Signaldomäne intrazellulär weitervermittelt. Am besten untersucht sowie am weitesten verbreitet ist hierbei die Signaldomäne von CD3 ζ (auch CD247), die essentiell für die Aktivierung von T-Zellen ist [16]. Bei Axi-Cel besteht die intrazelluläre Domäne aus der kostimulatorischen Domäne von CD28 zusammen mit der signalgebenden Domäne von CD3 ζ , somit gehört Axi-Cel zur zweiten Generation der CAR-T-Zellen (siehe Abbildung 2-1). Die kostimulatorische Domäne von CD28 wurde aufgrund von Untersuchungen ausgewählt, die gezeigt haben, dass CD28 entscheidend für einen anhaltenden und starken anti-tumoralen Effekt und für die Persistenz von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Serum ist [17].

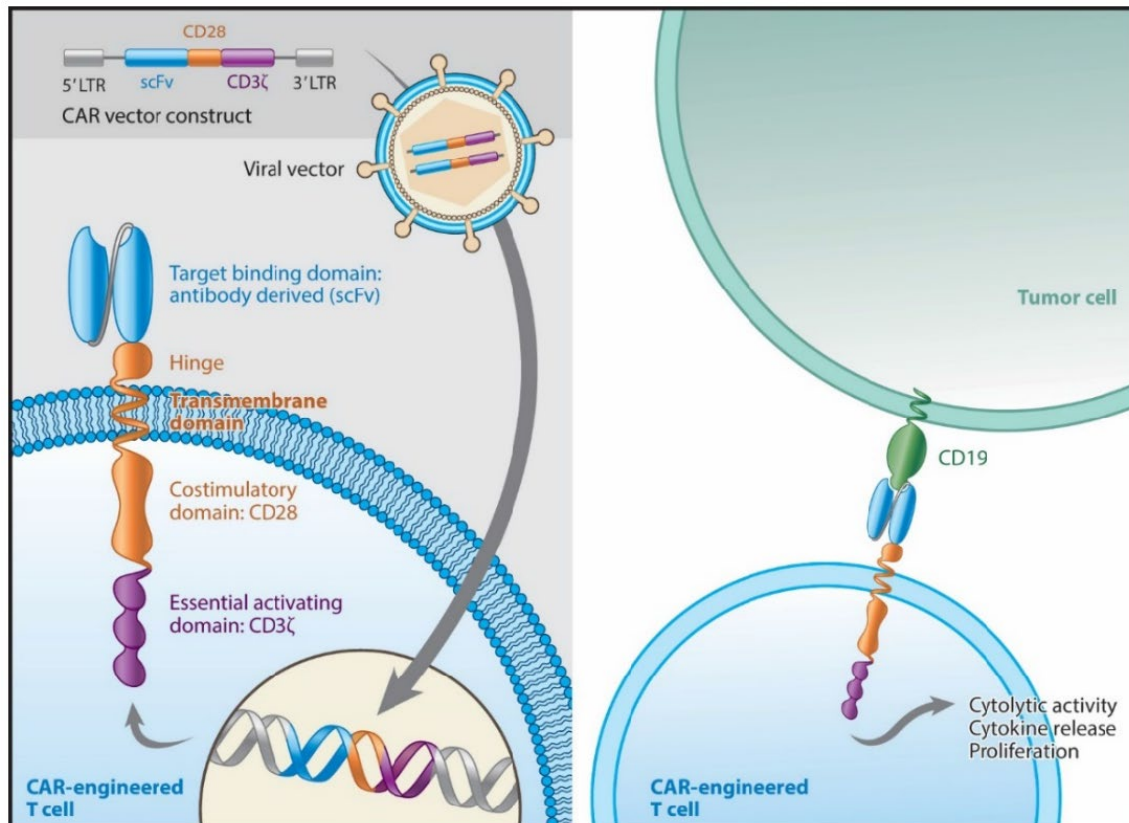


Abbildung 2-1: Aufbau und Wirkmechanismus von Axi-Cel

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; LTR: Long Terminal Repeat; scFv: Single-Chain Fragment Variable

Wirkmechanismus von Axi-Cel

Axi-Cel ist in der Lage, spezifisch an CD19-exprimierende B-Zellen zu binden. CD19 ist auf der Zelloberfläche sowohl von frühen Vorläuferzellen – außer hämatopoetischen Stammzellen – als auch von reifen B-Zellen zu finden, jedoch nicht auf anderen Lymphozyten (z. B. T-Zellen) oder auf Zellen anderer Gewebe [18, 19]. CD19 ist auch auf vielen malignen B-Zellentitäten vorhanden, sodass diese Zellen mithilfe von Anti-CD19-CAR-T-Zellen gezielt angegriffen werden können [19]. Durch die Bindung des CAR an CD19 mittels des scFv von FMC63 wird über CD3 ζ eine Signalkaskade innerhalb der genetisch modifizierten T-Zelle ausgelöst, die in regulierter Abfolge bis in den Zellkern gelangt, um dort die Transkription bestimmter Gene und die Expression bestimmter Genprodukte auszulösen [19, 20]. Die kostimulatorische Domäne von CD28 führt zudem zur Expression des T-Zell-Wachstumsfaktors Interleukin (IL)-2 durch die CAR-T-Zellen und dies wiederum zu einer weiteren Expansion in vivo [17, 19].

Die anti-tumorale Wirkung der CAR-T-Zellen ist letztendlich analog zu der konventioneller zytotoxischer T-Zellen: Im Zuge der Bindung des T-Zell-Rezeptor (TCR) bzw. CAR an eine Zielzelle kommt es zur Ausbildung hoch organisierter, supramolekularer Cluster. Diese sogenannte immunologische Synapse sorgt für die zielgerichtete zytotoxische Wirkung der

(CAR-)T-Zellen, wobei die Lyse der Zielzellen auf unterschiedlichen Wegen erfolgen kann [21]. So setzen die T-Zellen etwa intrazellulär gespeicherte Granula frei, welche in die Zielzellen eindringen und dort Apoptose (bzw. Nekrose in Apoptose-resistenten Zellen) induzieren. Granula von zytotoxischen T-Zellen enthalten unter anderem Perforin und Granzyme [22, 23]. Diese Wege zur Lyse von Zielzellen über Perforin und Granzyme stellt wohl die vorrangige Wirkweise von CAR-T-Zellen bei der schnellen und spezifischen Eliminierung von Tumor-Zellen dar. Neben diesen Wegen ist es CAR-T-Zellen auch möglich, über die Bindung ihres First Apoptosis Signal (Fas)-Liganden (FasL, CD95L) an den auf Zielzellen exprimierten Fas-Rezeptor (CD95), der auch als „Todesrezeptor“ bekannt ist, Apoptose via aktivierter Caspasen zu induzieren [21-23].

Herstellung von Axi-Cel-CAR-T-Zellen

Die Herstellung der Axi-Cel-CAR-T-Zellen ist sehr komplex und mit einem intensiven Qualitätsmanagement verbunden; die Zellen werden individuell für jeden Patienten aus dessen eigenen Zellen hergestellt und reinfundiert (vein to vein) [24]. Die Herstellung der Axi-Cel-CAR-T-Zellen erfolgt mittels eines für spezifische lymphatische Manifestation entwickelten CLP™-Prozesses [1, 25]. Zunächst werden dem Patienten durch Leukapherese mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMZ) entnommen und an die Produktionsstätte (USA bzw. in Europa Amsterdam) versandt. Hier werden mittels Ficoll-Dichtegradientenzentrifugation T-Zell-angereicherte PBMZ gewonnen und die Aktivierung der T-Zellen durch Anti-CD3-Antikörper und IL-2 initiiert. Mittels retroviraler Transduktion werden die T-Zellen gentechnisch so modifiziert, dass sie einen tumorspezifischen CAR auf der Oberfläche ausbilden. Anschließend werden die Zellen bis zur gewünschten Konzentration CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen vermehrt. Nach der Formulierung werden die CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen in einer Lösung zur Kryokonservierung suspendiert und anschließend dem Patienten wieder infundiert [26]. Die Herstellung der Axi-Cel-CAR-T-Zellen erfolgt mit hoher Effizienz: im 1. Halbjahr 2023 war die Herstellung CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen in mehr als 98% der Fälle erfolgreich und die mediane Turnaround-Zeit betrug in Deutschland – bezogen auf den Zeitraum 06/22-12/22 – nur 19 Tage [26]; durch die schnelle und effiziente Herstellung ist es möglich, Patienten mit einer sehr aggressiven und lebensbedrohlichen Erkrankung zeitnah mit einer potentiell kurativen Therapieoption zu versorgen. Es wird daran gearbeitet, die Herstellungszeit der CAR-T-Zellen weiter zu verkürzen und damit den Patientenbedarf noch schneller zu decken. Der genaue Ablauf der Herstellung der Axi-Cel-CAR-T-Zellen ist in Abbildung 2-2 dargestellt.

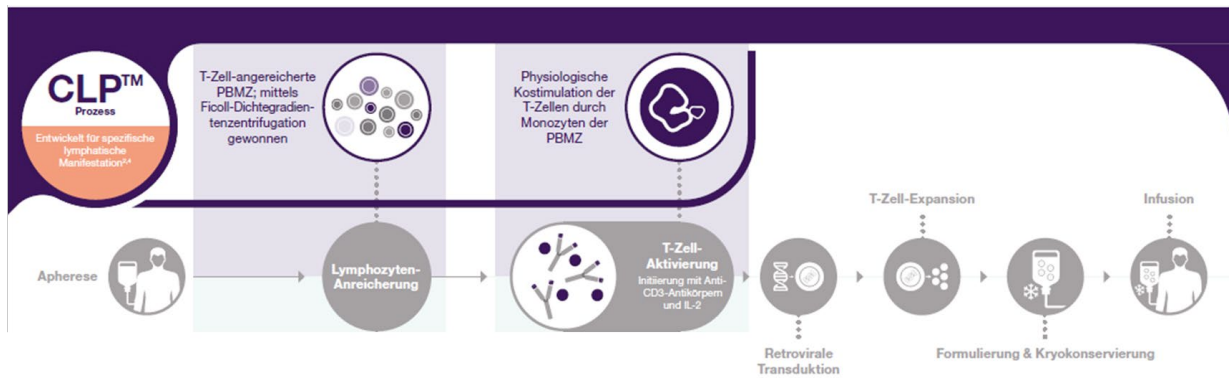


Abbildung 2-2: Herstellung der Axi-Cel-CAR-T-Zellen

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; IL: Interleukin;
 PBMZ: Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
 Quelle: [26]

Ablauf der Therapie mit Axi-Cel

Patienten, die für eine Therapie mit Axi-Cel in Frage kommen, werden vom behandelnden Arzt an ein qualifiziertes Behandlungszentrum überwiesen. 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 Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geregelt [27]. Derzeit gibt es in Deutschland über 40 zertifizierte Behandlungszentren [28].

Vor Beginn der Therapie mit Axi-Cel wird zunächst eine Leukapherese zur Gewinnung der PBMZ durchgeführt. Falls eine Krankheitskontrolle bis zur Infusion von Axi-Cel nötig ist, können die Patienten während dieser Zeit eine Bridging-Therapie erhalten. Anschließend erfolgt als Vorbehandlung eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion aus intravenös angewendetem Cyclophosphamid (500 mg/m^2) und intravenös angewendetem Fludarabin (30 mg/m^2). Die hierfür empfohlenen Tage sind der 5., der 4. und der 3. Tag vor der Infusion von Axi-Cel [1]. Nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgt die einmalige Infusion der Axi-Cel-Dispersion mit einer Zieldosis von 2×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne von 1×10^6 - 2×10^6 Zellen/kg; maximal 2×10^8 CAR-positiv, lebensfähige T-Zellen für Patienten mit einem Körpergewicht $\geq 100 \text{ kg}$) [1].

In den ersten 7 Tagen nach der Infusion müssen die Patienten täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, auf neurologische Ereignisse und auf andere Toxizitäten überwacht werden, ggf. kann vom behandelnden Arzt eine Hospitalisierung in Erwägung gezogen werden. Nach den ersten 7 Tagen erfolgt eine Überwachung des Patienten nach Ermessen des Arztes. In den ersten 4 Wochen nach der Infusion der CAR-T-Zellen müssen sich die Patienten in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufhalten [1]. 30 Tage nach Infusion der CAR-T-Zellen sollte eine erste Tumorbeurteilung erfolgen; anschließend sollten die Patienten vom behandelnden Arzt weiter nachbeobachtet werden [29]. Der genaue Ablauf der Therapie ist in Abbildung 2-3 dargestellt.

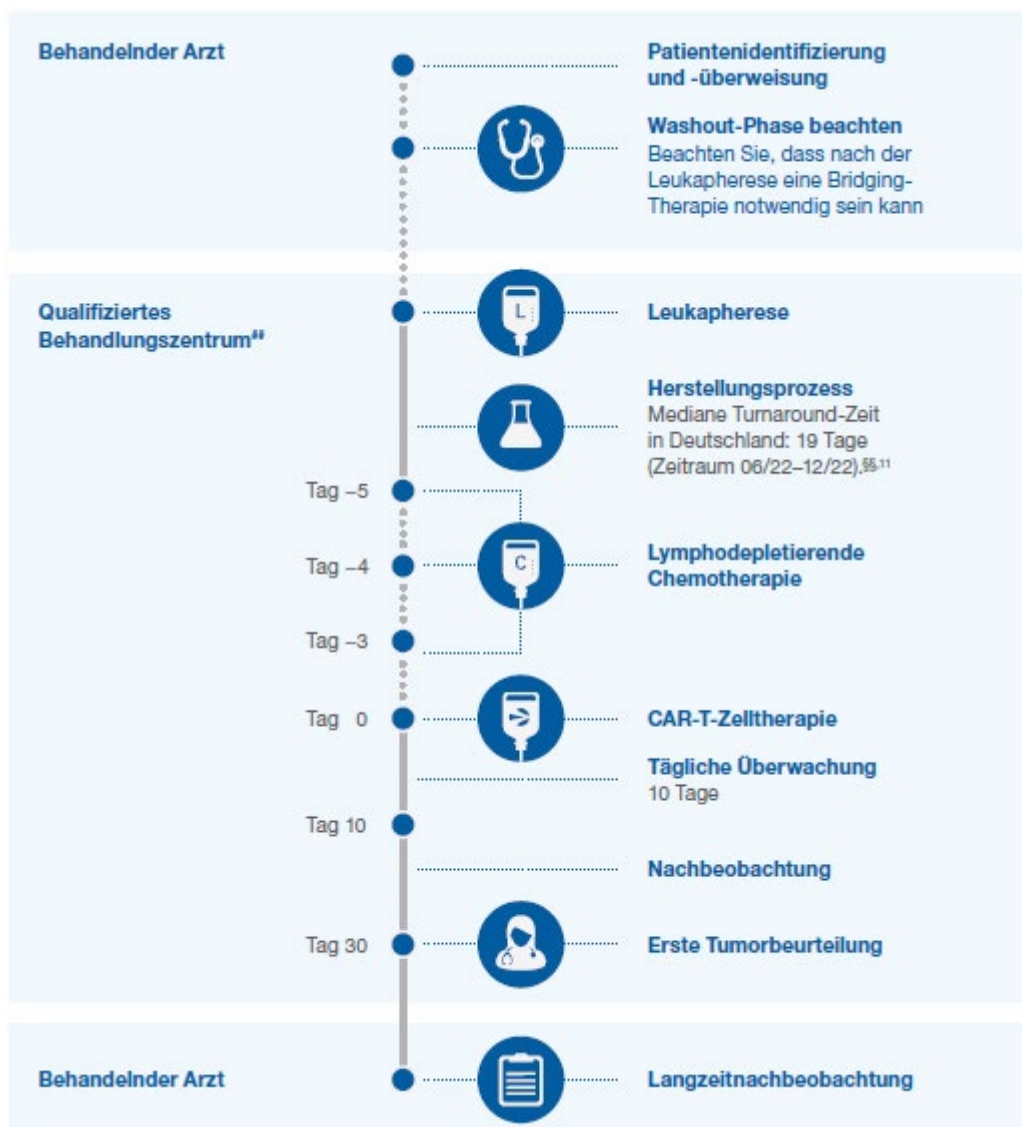


Abbildung 2-3: Ablauf der Therapie mit Axi-Cel

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor

Quelle: [29]

Zusammenfassung

Eine CAR-T-Zell-Therapie gilt mittlerweile in Deutschland als neuer Therapiestandard bei Patienten, die primär refraktär sind oder ein frühes Rezidiv aufweisen [4, 13]. Dabei unterscheidet sich das Wirkprinzip dieser Therapie grundlegend von den bisher im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzten Therapien. Bislang wurde Patienten, die primär refraktär waren bzw. ein frühes Rezidiv aufwiesen, eine Platin-basierte Induktionstherapie als Standardtherapie empfohlen, der bei Therapieansprechen eine Hochdosistherapie (zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen) und anschließende autologe Blutstammzelltransplantation folgte [30]. Eine Therapie mit CAR-T-Zellen hingegen

ist eine Gentherapie, bei der autologe T-Zellen genetisch so verändert werden, dass sie einen CAR auf ihrer Oberfläche ausbilden; diese Therapie zählt somit zu den ATMP.

Eine Therapie mit CAR-T-Zellen verfolgt einen kurativen Ansatz, geht aber nicht mit einer Depletion des gesamten blutbildenden Systems bzw. einer Hochdosischemotherapie einher. Daher ist eine CAR-T-Zell-Therapie auch für ältere Patienten mit Komorbiditäten, für Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand bzw. für Patienten, die nicht auf die Hochdosistherapie ansprechen, geeignet. Eine CAR-T-Zell-Therapie ist somit bei einem größeren Patientenkollektiv einsetzbar, unabhängig davon, ob diese Hochdosistherapie-fähig sind oder nicht, wie auch der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Nutzenbewertungsverfahren zu Axi-Cel (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890) feststellte [31]. Das Kriterium der Hochdosisfähigkeit ist im aktuellen Versorgungskontext weiterhin relevant, jedoch gewinnt die CAR-T-Fähigkeit der Patienten für die Therapieentscheidung immer mehr an Bedeutung, wie sich auch in der kürzlich überarbeiteten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) widerspiegelt [4]. Klar definierte Kriterien zur Eignung einer CAR-T-Zell-Therapie sind aktuell nicht verfügbar; Erfahrungen aus der Praxis haben jedoch gezeigt, dass eine CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten durchführbar ist, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage gekommen wären [32].

Bei einer Therapie mit Axi-Cel-CAR-T-Zellen handelt es sich um eine Therapie, die als Einmaltherapie an speziellen qualifizierten Zentren durchgeführt wird, die gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie [27] zertifiziert sind. Im Gegensatz dazu ist die Gabe von Chemotherapeutika mit zahlreichen Infusionszyklen verbunden, was aufgrund der Toxizität vieler Chemotherapeutika zu einer großen Belastung durch die Behandlung selbst führt. Auch die Behandlung mit Axi-Cel kann mit einer großen Belastung der Patienten verbunden sein, die jedoch vergleichsweise von kurzer Dauer ist und durch die engmaschige Betreuung der Patienten in den speziellen qualifizierten Zentren gut kontrolliert werden kann [33, 34]. Die Durchführung der Behandlung an spezialisierten Zentren gewährleistet die bestmögliche Versorgung des Patienten, hat aber auch den Nachteil, dass nicht alle Patienten, die für eine Therapie mit Axi-Cel in Frage kämen, diese auch tatsächlich erhalten, zum Beispiel weil viele Patienten in Deutschland einen Arzt bzw. Klinik in Wohnortnähe bevorzugen, wie Umfragen zeigen [35].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit Axi-Cel Patienten mit einem r/r DLBCL eine wirksame und langanhaltende Therapie zur Verfügung steht, die einen kurativen Ansatz verfolgt. Zudem zeichnet sich diese Therapie durch die hohe Herstellungseffizienz sowie eine schnelle Verfügbarkeit aus [26, 36]. Axi-Cel ist seit 2018 für die Behandlung von Patienten mit einem r/r DLBCL als Drittlinientherapie zugelassen [1]. In der Zulassungsstudie ZUMA-1 betrug die 5-Jahres-Überlebensrate fast 43%, also annähernd die Hälfte der Patienten war somit nach 5 Jahren noch am Leben [37]. Bei einem großen Teil der Patienten kann daher von einer Heilung ausgegangen werden, was eine bisher nie dagewesene Verbesserung der Prognose für diese Patienten bedeutet. Nach der Zulassung erhobene Daten aus der Praxis bestätigten die Ergebnisse der klinischen Studie [38]. Auch die Daten der für das vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Zulassungsstudie ZUMA-7 zeigen in der Zweitlinie eine

deutlich bessere Wirksamkeit von Axi-Cel im Vergleich zur Standardtherapie [39]. Axi-Cel ist somit die erste DLBCL-Therapie, die den Behandlungsstandard übertrifft [30, 40, 41]. Durch die Aufnahme von Axi-Cel als Standardtherapie in der Zweitlinienbehandlung in die deutschen Leitlinien [4, 13], kann es zu einem vermehrten Einsatz von Axi-Cel in frühen Therapielinien kommen, was für den Patienten den Vorteil hat, schneller eine wirksame Therapie zu erhalten, ohne eine intensive Induktions-Chemotherapie im Rahmen einer Stammzelltransplantation, durchmachen zu müssen. Profitieren von einer CAR-T-Zell-Therapie können auch Patienten, die ursprünglich für eine ASCT vorgesehen waren, diese aber aus verschiedenen Gründen dann doch nicht erhalten haben [40]. Eine CAR-T-Zell-Therapie bietet somit auch Patienten, die für andere Therapien nicht in Frage kommen, eine potentiell kurative Therapieoption.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Yescarta [®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. | ja ^b | 14. Oktober 2022 | A |
| <p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Axi-Cel wurde bereits am 14. Oktober 2022 von der EMA zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, zugelassen. Aufgrund der Absenkung der Orphan Drug-Umsatzschwelle von 50 auf 30 Millionen Euro im Rahmen des am 12. November 2022 in Kraft getretenen GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes (https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35a.html, Stand: 7. November 2022) besteht für Axi-Cel nun die Notwendigkeit der Einreichung eines „Voll dossiers“. Unabhängig davon handelt es sich bei Axi-Cel weiterhin um ein Orphan Drug.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)</p> | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Axi-Cel entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--|
| Yescarta® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem 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) | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum weiteren zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Axi-Cel entnommen [1].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Wirkmechanismus von Axi-Cel und zur Erkrankung stammen aus der Fachinformation von Axi-Cel, sowie aus Primär- und Sekundärliteratur, die mittels einer ergänzenden, nicht-systematischen Suche identifiziert wurde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand der Information: April 2024.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87.
3. 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;36(7):1720-48.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand: Januar 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 11.03.2024]
5. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(12):2040-5.
6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184.
7. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):842-58.
8. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshna KM, Kuliczkowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):544-51.
9. 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.
10. 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.
11. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):216-21.
12. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology 2011, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2011;2011(1):498-505.
13. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_D_LBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 11.03.2024]
14. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas. 2023.
15. Nicholson IC, Lenton KA, Little DJ, Decorso T, Lee FT, Scott AM, et al. Construction and characterisation of a functional CD19 specific single chain Fv fragment for

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- immunotherapy of B lineage leukaemia and lymphoma. *Mol Immunol.* 1997;34(16-17):1157-65.
16. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(2):720-4.
 17. Kowolik CM, Topp MS, Gonzalez S, Pfeiffer T, Olivares S, Gonzalez N, et al. CD28 costimulation provided through a CD19-specific chimeric antigen receptor enhances in vivo persistence and antitumor efficacy of adoptively transferred T cells. *Cancer Res.* 2006;66(22):10995-1004.
 18. Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol.* 2012;1(1):36.
 19. Makita S, Yoshimura K, Tobinai K. Clinical development of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci.* 2017;108(6):1109-18.
 20. Bridgeman JS, Hawkins RE, Hombach AA, Abken H, Gilham DE. Building better chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy. *Curr Gene Ther.* 2010;10(2):77-90.
 21. Benmebarek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
 22. Schütt C, Bröker B. *Grundwissen Immunologie*: Springer-Verlag; 2011.
 23. Kaufmann S. *Basiswissen Immunologie*: Springer-Verlag; 2013.
 24. Dietrich S. Axicabtagen-Ciloleucel *Thieme Drug Report* 2019; 13 (03): 1–12. 2019.
 25. Better M, Chiruvolu V, Oliver J, Sorkhabi M, Aycock J, Lowe E, et al. Abstract 2308: Manufacturing and characterization of KTE-C19 in a multicenter trial of subjects with refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (ZUMA-1): Table 1. *Cancer Research.* 2016;76:2308.
 26. Kite Pharma Inc. Herstellung der Kite CAR-T-Zelltherapien - Die Herstellungsprozesse für Yescarta® und Tecartus® im Detail. Oktober 2023.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie - In Kraft getreten am: 26.03.2024 - Anlage I: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/122/>. [Zugriff am: 08.04.2024]
 28. Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. CAR-T: Standorte mit Yescarta Therapie. 2024. Verfügbar unter: <https://dag-hszt.de/Yescarta.html>. [Zugriff am: 08.04.2024]
 29. Kite Pharma Inc. Imagebroschüre. 2023.
 30. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 1995;333(23):1540-5.
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

- 10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.03.2024]
32. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *Eur J Cancer*. 2022;175:246-53.
 33. Hopfinger G, Jager U, Worel N. CAR-T Cell Therapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma: Hype and Hope. *Hemasphere*. 2019;3(2):e185.
 34. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(26):2531-44.
 35. Orthinform. Patientenumfrage: Darauf achten die Deutschen bei der Arztsuche. 2021. Verfügbar unter: <https://orthinform.de/patienteninformationen/patientenumfrage-darauf-achten-die-deutschen-bei-der-arztsuche>. [Zugriff am: 18.03.2024]
 36. Deutsche Krebsgesellschaft. Fragen und Antworten zur CAR-T-Zell-Therapie. Prof. Ayuk zu den Grundlagen der CAR-T-Zell-Therapie. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/non-hodgkin-lymphome/car-t-zell-therapie-wichtige-fragen-antworten.html>. [Zugriff am: 14.03.2024]
 37. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). Modul 4 A. Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 30. Juni 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6761/2023_06_30_Modul4A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf. [Zugriff am: 14.03.2024]
 38. Pasquini MC, Locke FL, Herrera AF, Siddiqi T, Ghobadi A, Komanduri KV, et al. Post-marketing use outcomes of an anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy, axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel), for the treatment of large B cell lymphoma (LBCL) in the United States (US). *Blood*. 2019;134:764.
 39. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* This article was published on June 5, 2023, at NEJM.org. 2023.
 40. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* This article was published on December 11, 2021, at NEJM.org. 2021.
 41. Kondo E. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology*. 2016;56(2):100-8.