

# Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(Ablauf Befristung)



**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-71

Version: 1.0

Stand: 24.09.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1858

DOI: 10.60584/A24-71

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

28.06.2024

## Interne Projektnummer

A24-71

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-71>

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBl, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-71>.

### **Schlagwörter**

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

### **Keywords**

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

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

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

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Jonas Goretzko
- Nadia Abu Rajab
- Dorothee Ehlert
- Ulrich Grouven
- Ulrike Lampert
- Philip Kranz
- Prateek Mishra
- Ulrike Seay

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

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

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axicabtagen-Ciloleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.06.2024 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2023 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 21.12.2023 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2024 aus [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Axicabtagen-Ciloleucel erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA [2] basiert die Befristung darauf, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) aus der Studie ZUMA-7 nicht für die Nutzenbewertung geeignet waren und somit eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich war. Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde gefordert, dass Auswertungen zu allen Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen (inklusive Ereigniszeitanalysen) in der Studie ZUMA-7 vorgelegt werden, die auf einer Auswertungspopulation basieren, die im Interventionsarm nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, sondern mit der unerwünschte Ereignisse auch während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion, umfasst werden. Zudem sollen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ZUMA-7 vorgelegt werden.

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

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

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

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

### **1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

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

### **1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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



## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.17</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 3.1 Eingeschlossene Studien .....</b>	<b>I.18</b>
<b>I 3.2 Studiencharakteristika .....</b>	<b>I.19</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.39</b>
<b>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.39</b>
<b>I 4.2 Verzerrungspotenzial .....</b>	<b>I.46</b>
<b>I 4.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.47</b>
<b>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....</b>	<b>I.54</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.58</b>
<b>I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....</b>	<b>I.58</b>
<b>I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.62</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.65</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.68</b>
<b>I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>I.69</b>
<b>I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....</b>	<b>I.79</b>
<b>I Anhang D Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben.....</b>	<b>I.87</b>
<b>I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.88</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel .....	I.10
Tabelle 3: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel .....	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT.....	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.21
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.26
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT ..	I.27
Tabelle 10: Angaben zu Therapieverlauf und verabreichten Therapien – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.31
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.33
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (ZUMA-7) .....	I.34
Tabelle 13: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.37
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.40
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT ..	I.47
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.48
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.56
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.59
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT .....	I.63
Tabelle 20: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..	I.64
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie.....	I.79

Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie..... I.83

Tabelle 23: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie..... I.84

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie..... I.86

Tabelle 25: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT ..... I.87

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.69
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere neurologische Toxizität (schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation ..	I.70
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Infektionen (schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.70
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.71
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schleimhautentzündung (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.71
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.72
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Subgruppe sAAIPI 0 bis 1 .....	I.72
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Subgruppe sAAIPI 2 bis 3 .....	I.73
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schluckauf (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.73
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypoxie (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.74
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, SUEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.74
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.75
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.75
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Subgruppe Alter < 65 Jahre .....	I.76
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre .....	I.76
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	I.77



Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation..... I.77

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen (SOC, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation ... I.78

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypotonie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation ..... I.78

Abbildung 21: Ergänzend dargestellte Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie ZUMA-7, 1. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation ..... I.87

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric-Antigen-Receptor
CD	Cluster of Differentiation
CR	komplettes Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DSMB	Data Safety Monitoring Board
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDCT	Hochdosischemotherapie/Hochdosistherapie
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PR	partielltes Ansprechen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-DHAP (-X)	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin (oder Oxaliplatin)
R-ESHAP	Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin
R-GDP	Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
sAAIPI	sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index
SD	stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axicabtagen-Ciloleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.06.2024 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2023 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G BA mit Beschluss vom 21.12.2023 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2024 aus.

Die Befristung basiert darauf, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UEs) aus der Studie ZUMA-7 nicht für die Nutzenbewertung geeignet waren und somit eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der vorgelegten Daten nicht möglich war. Für die Neubewertung nach Fristablauf wurde gefordert, dass Auswertungen zu allen Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen (inklusive Ereigniszeitanalysen) in der Studie ZUMA-7 vorgelegt werden, die auf einer Auswertungspopulation basieren, die im Interventionsarm nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, sondern mit der unerwünschte Ereignisse auch während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion, umfasst werden. Zudem sollen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ZUMA-7 vorgelegt werden.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBl), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt. Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Eignung einer Hochdosistherapie für die Patientinnen und Patienten verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R-GDP</li> <li>▪ R-ICE</li> <li>▪ R-DHAP</li> </ul> gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation <sup>c</sup> bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid</p>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

### Studienpool und Studiendesign

#### **Studie ZUMA-7**

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst übereinstimmend mit dem pU die RCT ZUMA-7. In der Studie wurde Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber einer Induktionstherapie (Induktion) gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer Stammzelltransplantation (SZT) verglichen.

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

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie einschließlich eines gegen Cluster of Differentiation 20 (CD20) gerichteten monoklonalen Antikörpers (außer bei CD20-negativem Tumor) und einem Anthrazyklin aufweisen. Es musste zudem das Ziel bestehen, mit einer HDCT sowie einer autologen SZT fortzufahren, sofern die Patientinnen und Patienten auf die Induktionstherapie ansprachen. Patientinnen und Patienten mussten

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

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

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

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

Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-7 war das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung wird primär der 2. Datenschnitt vom 25.01.2023 und nur für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes der 1. Datenschnitt vom 18.03.2021 herangezogen.

Die Studie ZUMA-7 weist mehrere Limitationen auf. So wurden im Studienverlauf relevante Änderungen am Studienprotokoll vorgenommen, wobei nicht hinreichend sichergestellt ist, dass dies ohne Kenntnis der Daten geschah. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) weist im European Public Assessment Report (EPAR) darauf hin, dass während der Studiendurchführung beispielsweise für die Biostatistikerinnen und Biostatistiker ein durchgehender Zugang zu den Studiendaten bestand und keine klar definierte Firewall etabliert wurde, die sicherstellte, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring voneinander abgeschirmt waren.

In der Studie ZUMA-7 wurde in beiden Studienarmen das Ansprechen auf die Therapie an Tag 50 durch die Prüferärztin / den Prüferarzt beurteilt. Im Vergleichsarm Studie ZUMA-7 wurde der Therapieansatz nur im Falle eines PR oder CR fortgeführt. Bereits in der Dossierbewertung A23-66 und in dem Addendum A23-106 wurde beschrieben, dass eine deutliche Diskrepanz zwischen der Beurteilung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt und verblindeter zentraler Beurteilung im Vergleichsarm vorliegt, jedoch nicht im Interventionsarm. Der pU legt nun Daten vor, aus denen die Abweichung zwischen Beurteilung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt und zentraler Beurteilung zu Tag 50 hervorgehen. Für 28 (19 %) der Patientinnen und Patienten, für die zu Tag 50 sowohl eine Bewertung gemäß Prüferärztin / Prüferarzt als auch gemäß zentraler Beurteilung vorlag, weichen die Bewertungen voneinander ab. Dies legt eine systematische Verzerrung durch die fehlende Verblindung der Endpunkterheber nahe, welche sich auf die weitere Behandlung der Patientinnen und Patienten sowie auf die Beobachtung für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen im Studienverlauf auswirkt.

Darüber hinaus war in der Studie ZUMA-7 die Brückentherapie nach der Leukapherese und vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel auf Kortikosteroide beschränkt. Die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide in der Studie ZUMA-7 ist nicht sachgerecht und bildet den Versorgungskontext nur unzureichend ab. Dies stellt somit eine relevante Limitation der Studie ZUMA-7 dar.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als hoch eingestuft. Dies ist darin begründet, dass Unsicherheiten in der Studiendurchführung bestehen und die Beurteilungen durch die unverblindeten Prüferärztinnen bzw. Prüferärzte im Vergleichsarm stark von der zentralen verblindeten Beurteilung abweichen. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird daher für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte ebenfalls als hoch eingeschätzt. Auf Basis der Studie ZUMA-7 lassen sich daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Morbidität***

##### *Scheitern des kurativen Therapieansatzes*

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion +

HDCT + autologe SZT. Zusammenfassend ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

*Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30]), Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D)*

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Schwere UEs*

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Angaben zum Effektschätzer vor. Es sind jedoch in beiden Studienarmen nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten, sodass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ausgeschlossen werden kann. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.



### *Spezifische UEs*

#### *Zytokin-Freisetzungssyndrom, sekundäre Malignome*

Für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom und sekundäre Malignome liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Schwere neurologische Toxizität (schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq$ 3])*

Für den Endpunkt schwere neurologische Toxizität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### *Schwere Infektionen (schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq$ 3])*

Für den Endpunkt schwere Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Schleimhautentzündung, Schluckauf (UEs)*

Für die Endpunkte Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Schleimhautentzündung und Schluckauf zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### *Hypoxie (UEs)*

Für den Endpunkt Hypoxie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### *Husten (UEs)*

Für den Endpunkt Husten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (sAAPI) vor. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 2 bis 3 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 0 bis 1 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel

im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 0 bis 1 nicht belegt.

#### Febrile Neutropenie (SUEs)

Für den Endpunkt febrile Neutropenie (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq$ 3])

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq$  3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### Thrombozytopenie (schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq$ 3])

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq$  3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und  $\geq$  65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten  $\geq$  65 Jahre nicht belegt.

#### Neutropenie, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, psychiatrische Erkrankungen, Hypotonie (jeweils schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq$ 3])

Für die Endpunkte Neutropenie, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Psychiatrische Erkrankungen und Hypotonie (jeweils schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq$  3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte sowohl für einen höheren Schaden als auch für einen geringeren Schaden mit teils erheblichem Ausmaß. Auch in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen liegen Anhaltspunkte sowohl für einen höheren Schaden als auch für einen geringeren Schaden von bis zu beträchtlichem Ausmaß vor. Insgesamt sind die positiven und negativen Effekte bei den Nebenwirkungen ausgeglichen und stellen den positiven Effekt in der Morbidität nicht infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Induktion + HDCT + autologe SZT.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R-GDP</li> <li>▪ R-ICE</li> <li>▪ R-DHAP</li> </ul> gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation <sup>c</sup> bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.                      c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBl: hochmalignes B-Zell-Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

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

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Eignung einer Hochdosistherapie für die Patientinnen und Patienten 2 Fragestellungen festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf die Fragestellung zu Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt [2].

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ R-GDP</li><li>▪ R-ICE</li><li>▪ R-DHAP</li></ul> gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation <sup>c</sup> bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt. c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war. DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Axicabtagen Ciloleucel (Stand zum 03.04.2024)
- bibliografische Recherche zu Axicabtagen Ciloleucel (letzte Suche am 03.04.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Axicabtagen Ciloleucel (letzte Suche am 03.04.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Axicabtagen Ciloleucel (letzte Suche am 03.04.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Axicabtagen Ciloleucel (letzte Suche am 11.07.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
KTE-C19-107 (ZUMA-7 <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [4-6]	ja [7,8]	ja [9-15]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  EPAR: European Public Assessment Report; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HDCT: Hochdosischemotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation						

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT ZUMA-7. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

### **I 3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ZUMA-7	RCT, parallel, offen	erwachsene Patientinnen und Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DLBCL oder HGBL<sup>b</sup> mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung<sup>c</sup> &lt; 12 Monaten nach einer Erstlinientherapie<sup>d</sup></li> <li>▪ ECOG-PS ≤ 1</li> </ul>	Axicabtagen-Ciloleucel (N = 180) Induktion + HDCT + autologe SZT (N = 179)	Screening: bis zu 2 Wochen  Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Axicabtagen-Ciloleucel: einmalige Infusion, ca. 4 Wochen nach Leukapherese; zuvor optionale Brückentherapie und Lymphodepletion</li> <li>▪ Vergleichstherapie: 2–3 Zyklen à 2–3 Wochen Induktionstherapie gefolgt von HDCT und autologer SZT</li> </ul> Beobachtung <sup>e</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	77 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich  01/2018–laufend  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 18.03.2021<sup>f</sup></li> <li>▪ 25.01.2023<sup>g</sup></li> </ul>	primär: EFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. DLBCL, nicht anderweitig spezifiziert, einschließlich des aktivierten B-Zellen ähnlichen oder keimzentrumsartigen DLBCL; Hochmalignes B-Zell-Lymphom mit oder ohne MYC und BCL2 und / oder BCL6-Translokation; Großzellige Transformation vom folliculären Lymphom; T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; DLBCL mit chronischer Entzündung; primäres, kutanes DLBCL der unteren Extremitäten und EBV-positives DLBCL.</p> <p>c. Eine refraktäre Erkrankung wurde als PD oder SD nach mindestens 4 Zyklen als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie definiert oder als PR als bestes Ansprechen nach mindestens sechs Zyklen der Erstlinientherapie und durch Biopsie nachgewiesene Resterkrankung oder Krankheitsfortschritt innerhalb von 12 Monaten. Das Fortschreiten der Erkrankung ≤ 12 Monate nach CR wurde als rezidivierende Erkrankung definiert.</p> <p>d. Rituximab und Anthrazyklin-basierte Chemoimmuntherapie</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f. Interimsanalyse nach 250 EFS Ereignissen (wurde mit der Version 5 des Studienprotokolls angepasst; zu den Konsequenzen siehe nachfolgenden Textabschnitt)</p> <p>g. finale Analyse zum Gesamtüberleben (war geplant nach Eintreten von etwa 210 Todesfällen oder spätestens 5 Jahre nach der Randomisierung; wurde mit der Version 5 des Studienprotokolls angepasst; zu den Konsequenzen siehe Fließtext)</p> <p>CR: komplettes Ansprechen; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EFS: ereignisfreies Überleben; HDCT: Hochdosischemotherapie; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD: Progression; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

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



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

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

Die Studie ZUMA-7 ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktionstherapie (Induktion) gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer Stammzelltransplantation (SZT) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBL gemäß Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2016 [16].

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

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

Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation [17]. Innerhalb von 5 Tagen nach Randomisierung erfolgte die Leukapherese. Die Chemotherapie zur Lymphodepletion erfolgte über 3 Tage an den Tagen 5 bis 3 vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. In der Zeit zwischen Leukapherese und Lymphodepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden nach Maßgabe der Prüferin bzw. des Prüfers erhalten. Eine Brückentherapie in Form einer Chemoimmuntherapie war in der Studie ZUMA-7 nicht erlaubt (siehe dazu auch weiter unten). Patientinnen und Patienten mit einem Progress der Erkrankung nach vorherigem Ansprechen zu Tag 50 konnten erneut eine Lymphodepletion und eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zunächst eine Induktionstherapie mit 2 bis 3 Zyklen R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), R-ESHAP (Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin [oder Oxaliplatin]) oder R-GDP (Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin [oder Carboplatin]) nach Ermessen der Prüferin oder des Prüfers. Patientinnen und Patienten, die nach 2 bis 3 Zyklen Induktionstherapie (ca. zu Tag 50) ein partielles oder komplettes Ansprechen (PR oder CR) auf die Therapie gemäß der Lugano-Klassifikation [18] erreichten, erhielten anschließend eine HDCT und eine autologe SZT. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte dabei durch die Prüferin bzw. den Prüfer. Die Behandlung im Vergleichsarm der Studie entspricht weitgehend den Vorgaben für das Therapieregime gemäß S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [19]. Das in der Studie ZUMA-7 verabreichte R-ESHAP-Regime wird in der S3-Leitlinie nicht explizit aufgeführt und ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Es wurde in der Studie jedoch nur bei 3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt, daher bleibt der Einsatz von R-ESHAP ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

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

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

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

## Datenschnitte

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

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

Der 2. Datenschnitt vom 25.01.2023 ist aufgrund der fast 2 Jahre längeren Nachbeobachtungsdauer der primär relevante Datenschnitt für die Nutzenbewertung. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird hingegen der 1. Datenschnitt herangezogen (zur Erklärung siehe Abschnitt I 4.1).

## Limitationen der Studie

### ***Potenziell datengetriebene Änderungen des Studienprotokolls***

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

Trotz der nachträglichen Erklärungen des pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens [20] zum Projekt A23-66 kann nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass die Auslöser für die Analysen der Studie datengetrieben geändert wurden. Diese Unsicherheit wird beim endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial berücksichtigt.

### ***Abweichungen zwischen Beurteilung gemäß Prüferärztin und Prüferarzt und der zentralen verblindeten Beurteilung***

In der Studie ZUMA-7 wurde in beiden Studienarmen das Ansprechen auf die Therapie an Tag 50 durch die Prüferärztin / den Prüferarzt beurteilt. Im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 wurde der Therapieansatz nur im Falle eines PR oder CR fortgeführt. Falls kein PR oder CR festgestellt wurde, galt der Therapieansatz als gescheitert und es wurde eine Folgetherapie eingeleitet. Ausschlaggebend für die weitere Behandlung der Patientinnen und Patienten sowie die Beobachtung in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen war somit die unverblindete Beurteilung der Prüferärztin / des Prüferarztes. Eine verblindete zentrale Beurteilung fand erst zeitversetzt statt.

Bereits in der Dossierbewertung A23-66 [14] und im zugehörigen Addendum A23-106 [13] wurde beschrieben, dass eine deutliche Diskrepanz zwischen der Beurteilung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt und verblindeter zentraler Beurteilung im Vergleichsarm vorliegt, jedoch nicht im Interventionsarm. Der pU legt nun Daten vor, aus denen die Abweichung zwischen Beurteilung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt und zentraler Beurteilung zu Tag 50 hervorgehen. Für 28 (19 %) der Patientinnen und Patienten, für die zu Tag 50 sowohl eine Bewertung gemäß Prüferärztin / Prüferarzt als auch gemäß zentraler Beurteilung vorlag, weichen die Bewertungen voneinander ab (19 Patientinnen und Patienten ohne objektives Ansprechen gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt aber Ansprechen gemäß zentraler Beurteilung; 9 Patientinnen und Patienten mit objektivem Ansprechen gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt aber nicht gemäß zentraler Beurteilung). Dies legt eine systematische Verzerrung durch die fehlende Verblindung der Endpunkterheber nahe, welche sich auf die weitere Behandlung der Patientinnen und Patienten sowie auf die Beobachtung für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen im Studienverlauf auswirkt. Dies wird beim endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial berücksichtigt.

### ***Brückentherapien***

Die Chimeric-Antigen-Receptor(CAR)-T-Zelltherapie ist ein mehrstufiger Prozess beginnend mit der Leukapherese und gentechnischen Modifikation der T-Zellen. Die Herstellung der CAR-T-Zellen nimmt mehrere Wochen in Anspruch. In der Studie ZUMA-7 betrug die Dauer von Leukapherese bis Axicabtagen-Ciloleucel Infusion im Mittel etwa 27 Tage. Gemäß S3-Leitlinie der AWMF sollen während der Wartezeit auf die CAR-T-Zellen zur Remissionsinduktion verschiedene Brückentherapieoptionen angeboten werden (dort bezogen auf die dritte Therapielinie) [19]. In der Regel sind dies Chemoimmuntherapien, aber auch zielgerichtete Substanzen oder Bestrahlung sind möglich. Gemäß aktueller Leitlinie zur Behandlung von B-Zell-Lymphomen des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) werden verschiedene Chemotherapieregime (unter anderem auch R-DHAP, R-GDP, R-ICE) als empfohlene Brückentherapieoptionen vor der CAR-T-Zelltherapie für die zweite Therapielinie beschrieben [21]. In der Studie ZUMA-7 war hingegen ausschließlich der Einsatz von Kortikosteroiden als

Brückentherapie erlaubt, die bei 36 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eingesetzt wurde.

Die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide in der Studie ZUMA-7 wird auch vor dem Hintergrund aktueller Leitlinienempfehlungen als nicht sachgerecht eingeschätzt und bildet den Versorgungskontext nur unzureichend ab. Dies stellt somit eine weitere relevante Limitation der Studie ZUMA-7 dar.

### Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

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

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

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

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

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

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Axicabtagen- Ciloleucel N<sup>a</sup> = 180</b>	<b>Induktion + HDCT + autologe SZT N<sup>a</sup> = 179</b>
<b>ZUMA-7</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	57 (12)	57 (12)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	129 (72)	121 (68)
≥ 65 Jahre	51 (28)	58 (32)
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	29 / 71
Abstammung, n (%)		
amerikanische Ureinwohner oder indigene Einwohner Alaskas	0 (0)	1 (1)
asiatisch	12 (7)	10 (6)
schwarz oder afroamerikanisch	11 (6)	7 (4)
indigene Einwohner Hawaiis und anderer pazifischer Inseln	2 (1)	1 (1)
weiß	145 (81)	152 (85)
andere	10 (6)	8 (4)
Region, n (%)		
Nordamerika	140 (78)	130 (73)
Europa	34 (19)	45 (25)
Israel	4 (2)	2 (1)
Australien	2 (1)	2 (1)

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

<b>Studie Charakteristikum Kategorie</b>	<b>Axicabtagen- Ciloleucel N<sup>a</sup> = 180</b>	<b>Induktion + HDCT + autologe SZT N<sup>a</sup> = 179</b>
ECOG PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	95 (53)	100 (56)
1	85 (47)	79 (44)
Art der Erkrankung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt, n (%)		
DLBCL NOS	110 (61)	116 (65)
THRBCL	5 (3)	6 (3)
EBV-positives DLBCL	2 (1)	0 (0)
Großzellige Transformation vom folliculären Lymphom	19 (11)	27 (15)
HGBL mit oder ohne MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Translokation	43 (24)	27 (15)
primäres, kutanes DLBCL der unteren Extremitäten	1 (1)	0 (0)
andere	0 (0)	3 (2)
Prognostischer Marker gemäß Zentrallabor, n (%)		
HGBL Double-Hit	25 (14)	15 (8)
HGBL Triple-Hit	7 (4)	10 (6)
Double-Expressor-Lymphom	57 (32)	62 (35)
MYC-Translokation	15 (8)	7 (4)
nicht zutreffend <sup>b</sup>	74 (41)	70 (39)
Fehlend	2 (1)	15 (8)
Molekularer Subtyp gemäß Zentrallabor <sup>c</sup> , n (%)		
keimzentrumsartig (GCB-ähnlich)	109 (61)	99 (55)
aktivierten B-Zellen ähnlich (ABC-ähnlich)	16 (9)	9 (5)
nicht klassifiziert	17 (9)	14 (8)
nicht zutreffend	10 (6)	17 (9)
fehlend	28 (16)	40 (22)
CD19-IHC-positiv <sup>d</sup> zu Studienbeginn gemäß Zentrallabor, n (%)		
ja	145 (81)	134 (75)
nein	13 (7)	12 (7)
fehlend <sup>e</sup>	22 (12)	33 (18)
Krankheitsdauer	k. A.	k. A.
Status des vorherigen Ansprechens <sup>f</sup> , n (%)		
refraktär	133 (74)	131 (73)
rezidiert <sup>g</sup>	47 (26)	48 (27)
sAAIPI zu Studienbeginn, n (%) <sup>h</sup>		
0 oder 1	98 (54)	100 (56)
2 oder 3	82 (46)	79 (44)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Axicabtagen- Ciloleucel N <sup>a</sup> = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N <sup>a</sup> = 179
Ann-Arbor-Stadium, n (%)		
I	10 (6)	6 (3)
II	31 (17)	27 (15)
III	35 (19)	33 (18)
IV	104 (58)	113 (63)
Therapieabbruch <sup>g</sup> , n (%) <sup>i</sup>	8 (4)	79 (44)
Studienabbruch <sup>g</sup> , n (%) <sup>j</sup>	87 (48)	105 (59)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Bei Art der Erkrankung DLBCL NOS, HGBL NOS, andere oder nicht bestätigt wird gemäß Zentrallabor hinsichtlich prognostischer Marker nicht zutreffend angegeben.</p> <p>c. Fehlende Datensätze zu molekularen Subtypen gemäß Zentrallabor sind gemäß Angabe des pU auf unzureichende oder nicht verfügbare Gewebeprobe zurückzuführen. Nicht zutreffend bedeutet hier, dass die Probe nicht die Qualitätsanforderungen erfüllt hat.</p> <p>d. Der Status CD19-IHC-positiv ist definiert durch einen H-Score der Färbung <math>\geq 5</math>.</p> <p>e. Fehlende H-Scores sind gemäß pU vor allem auf unzureichende Qualität, nicht vorhandene Biopsien im Zentrallabor, CD19-negativ Status oder fehlendes Tumorgewebe in der Probe zurückzuführen.</p> <p>f. Für die über das IXRS erhobenen Daten wurde der Rückfall nach Erstlinientherapie wie folgt bewertet: Für Patienten, die bis zum Amendment 4 eingeschlossen wurden, wurde der Zeitraum <math>\leq 6</math> Monate nach Beginn der Erstlinientherapie betrachtet, für Patienten, die nach Amendment 4 eingeschlossen wurden, hingegen der Zeitraum <math>\leq 6</math> Monate seit Erstlinientherapie. Das gilt auch für Rückfälle <math>&gt; 6</math> Monate und <math>\leq 12</math> Monate.</p> <p>g. eigene Berechnung anhand von Angaben aus Modul 4 A</p> <p>h. sAAIPI zu Studienbeginn gemäß IXRS. Zum sAAIPI zu Studienbeginn gemäß klinischer Datenbank liegen folgende Angaben für den Interventions- vs. Vergleichsarm vor: sAAIPI 0: 26 (14 %) vs. 18 (10 %) sAAIPI 1: 68 (38 %) vs. 82 (46 %); sAAIPI 2: 86 (48 %) vs. 79 (44 %); sAAIPI 3<sup>e</sup>: 0 (0 %) vs. 0 (0 %)</p> <p>i. Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war im Interventionsarm UE (50 %) und im Vergleichsarm Krankheitsprogression (90 %).</p> <p>j. Die Angaben zu Studienabbruchern schließen Todesfälle mit ein. Dies war der häufigste Grund für den Studienabbruch in beiden Studienarmen (Interventionsarm: 94 % vs. Vergleichsarm: 81 %)</p> <p>BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); CD: Cluster of Differentiation; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HDCT: Hochdosischemotherapie; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; IHC: Immunhistochemie; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NOS: Not otherwise specified; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; THRBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie ZUMA-7 weitgehend vergleichbar. Das



mittlere Alter lag bei 57 Jahren. Etwa 70 % der Patientinnen und Patienten waren < 65 Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis war leicht unterschiedlich, mit einem etwas niedrigeren Anteil an Männern im Interventionsarm (61 %) gegenüber einem Männeranteil von 71 % im Vergleichsarm. Die Patientinnen und Patienten waren mehrheitlich weißer Abstammung und wurden ausschließlich in Europa, Nordamerika, Israel oder Australien rekrutiert. Die Erkrankung war bei der Mehrheit ein DLBCL und die meisten Patientinnen und Patienten hatten eine refraktäre Erkrankung (etwa 74 %). Zur medianen Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten macht der pU keine Angaben. Die EMA weist im EPAR außerdem darauf hin, dass Patientinnen und Patienten mit einem aktivierte B-Zell-ähnlichen molekularem Subtyp in der Studie ZUMA-7 unterrepräsentiert waren [12]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit diesem Subtyp lag bei nur etwa 7 %.

### **Therapieverlauf und verabreichten Therapien**

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

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

Studie Verabreichte Therapie Kategorie	Axicabtagen- Ciloleucel N = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 179
<b>Studie ZUMA-7</b>		
Leukapherese, n (%)	178 (99)	–
Brückentherapie <sup>a</sup> , n (%)	65 (36)	–
Lymphodepletion, n (%)	172 (96)	–
Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, n (%)	170 (94) <sup>b</sup>	–
Wiederbehandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel, n (%)	10 (6)	–
Induktionstherapie, n (%)	–	168 (94) <sup>c</sup>
Therapieregime für Induktionstherapie		
R-DHAP	–	37 (22) <sup>d</sup>
R-ICE	–	84 (50) <sup>d</sup>
R-ESHAP	–	5 (3) <sup>d</sup>
R-GDP	–	42 (25) <sup>d</sup>
Ansprechen (PR/CR) zu Tag 50 gemäß zentraler Beurteilung, n (%)	142 (79)	87 (49)
Ansprechen (PR/CR) zu Tag 50 gemäß Prüferärztin / Prüferarzt, n (%)	k. A.	80 (45) <sup>e</sup>
HDCT, n (%)	–	64 (36) <sup>e</sup>
autologe SZT, n (%)	–	62 (35) <sup>e</sup>
<p>a. Es waren ausschließlich Kortikosteroide als Brückentherapie erlaubt.</p> <p>b. 2 Patientinnen und Patienten durchliefen keine Leukapherese (1 wegen Progress, 1 erwies sich als ungeeignet); 6 Patientinnen und Patienten erhielten keine Lymphodepletion (2 waren verstorben, 2 wegen UEs, 1 wegen Progress, 1 hatte zu Studienbeginn keinen Progress nach Erstlinie), 2 Patientinnen und Patienten erhielten keine Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion (wegen UEs). 8 der zuvor aufgezählten Patientinnen und Patienten brachen die Studie im Interventionsarm ohne Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel ab (alle 8 waren verstorben).</p> <p>c. 8 Patientinnen und Patienten entschieden sich gegen eine Behandlung, 1 Patientin bzw. Patient war lost to Follow-up, 1 hatte eine negative Biopsie und 1 hatte ein falsch positives FDG-PET/CT. 8 dieser Patientinnen und Patienten brachen die Studie ohne eine Behandlung mit Induktionstherapie ab (6 Widerruf der Einverständniserklärung, 1 Tod, 1 Lost to Follow-up).</p> <p>d. Prozentangaben beziehen sich auf die Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Induktionstherapie erhalten haben (n = 168)</p> <p>e. Umfasst folgende Patientinnen und Patienten: 77 Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen (PR/CR) gemäß Prüferärztin / Prüferarzt innerhalb des Zeitfensters der Tag-50-Bewertung (Tag 43 – 71) hatten; von ihnen erhielten 62 eine HDCT und 60 eine autologe SZT. Außerdem 3 Patientinnen und Patienten mit einem Ansprechen gemäß Prüferärztin / Prüferarzt, deren Bewertung außerhalb des Tag-50-Zeitfensters lag; von ihnen erhielten 2 eine HDCT mit anschließender autologer SZT.</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen; HDCT: Hochdosischemotherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; FDG-PET/CT: 18F-Fluorodesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie; k. A.: keine Angabe; PR: Partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin (oder Oxaliplatin); R-ESHAP: Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Im Interventionsarm erhielten 94 % der Patientinnen und Patienten eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel. Patientinnen und Patienten mit PR oder CR zu Studientag 50, die danach einen Progress aufwiesen, hatten die Möglichkeit, eine erneute Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel zu erhalten. Dies entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation. Da nur 6 % der Patientinnen und Patienten eine solche erneute Behandlung erhielten, bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung. 36 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten eine Brückentherapie, welche nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes gegeben wurde und ausschließlich aus Kortikosteroiden bestand. 10 Patientinnen und Patienten erhielten keine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel (zu den Gründen siehe Tabelle 10). Bei 8 Patientinnen und Patienten kam es vor der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund des Versterbens zum Studienabbruch. Die Gründe für das Versterben sind unklar, da zu diesen 8 Patientinnen und Patienten keine weiteren Angaben vorliegen.

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

Es ist anzumerken, dass ein Ansprechen auf die Induktionstherapie zu Tag 50 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung insgesamt 87 Patientinnen und Patienten erreichten (siehe Tabelle 10; 43 mit CR und 44 mit PR), jedoch nur bei 64 Patientinnen und Patienten mit einer HDCT und bei 62 Patientinnen und Patienten mit anschließender autologer SZT fortgefahren wurde. Entscheidend für die Fortführung des Therapieansatzes war die prüfärztliche Bewertung des Ansprechens zu Tag 50. Als Hauptgrund warum trotz eines Ansprechens der Patientinnen und Patienten keine autologe SZT durchgeführt wurde, gibt der pU Krankheitsprogression in dem Zeitraum zwischen der Beurteilung zu Tag 50 und der geplanten SZT an.

### **Angaben zum Studienverlauf**

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

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

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel N = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 179
<b>ZUMA-7</b>		
Behandlungsdauer <sup>a</sup> [Tage]		
Median [Q1; Q3]	26,0 [16; 52]	k. A.
Mittelwert (SD)	26,9 (6,1)	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>b</sup>		
Median [95 %-KI]	47,0 [45,4; 48,3]	45,8 [44,2; 47,8]
Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. EFS (mEFS1) <sup>c</sup>		
Median [Q1; Q3]	5,5 [3,4; 21,0]	1,8 [1,4; 5,5]
Mittelwert (SD)	11,9 (9,7)	5,7 (7,8)
Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. EFS gemäß zentraler Beurteilung (mEFS2)		
	k. A.	k. A.
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), Median <sup>d, e</sup>		
	13,7 [k. A.; k. A.]	3,5 [k. A.; k. A.]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Median <sup>d, e</sup>		
	12,7 [k. A.; k. A.]	3,5 [k. A.; k. A.]
Nebenwirkungen <sup>f</sup>		
Median [Q1; Q3]	4,8 [4,0; 4,8]	3,4 [2,2; 4,8]
Mittelwert (SD)	4,3 (1,0)	3,4 (1,4)
<p>a. Angegeben ist die Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel (im Interventionsarm). Die Behandlungsdauer im Vergleichsarm ist im Dossier des pU nicht angegeben.</p> <p>b. Die Beobachtungsdauern zu dem Endpunkt Gesamtüberleben wurden mittels reverser Kaplan-Meier-Methodik berechnet.</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer für das mEFS1 ist die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Ereignisses oder bis zum Zeitpunkt der Zensierung.</p> <p>d. Keine Angabe zur Methodik für die Berechnung der Beobachtungsdauer in den Unterlagen des pU</p> <p>e. Angaben beziehen sich auf den 1. Datenschnitt (vom 18.03.2021) und nur auf die Patientinnen und Patienten, für die zu Baseline ein Wert vorlag (Axicabtagen-Ciloleucel: N = 165, Induktion + HDCT + autologe SZT: N = 131).</p> <p>f. Angaben beziehen sich auf das modifizierte Safety-Analysis-Set (Axicabtagen-Ciloleucel: N = 178, Induktion + HDCT + autologe SZT: N = 168), welches im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten einschließt, die mit den vorbereiteten Prozessen (Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion) vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel begonnen haben bzw. im Vergleichsarm mindestens 1 Dosis der Induktionschemotherapie erhalten haben.</p> <p>EFS: ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HDCT: Hochdosischemotherapie; k. A.: keine Angabe; mEFS: modifiziertes EFS; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Im Interventionsarm betrug die Behandlungsdauer, definiert als Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel im Median 26 Tage. Für den Vergleichsarm liegen im Dossier keine Angaben zu der Zeit bis zum Abschluss der Behandlung mit der autologen SZT vor.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben war im Interventionsarm mit ca. 47 Monaten vergleichbar zum Vergleichsarm (ca. 46 Monate). Die Nachbeobachtung für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bzw. das EFS gibt der pU im Dossier nur für die neu vorgelegte Analyse mEFS1 an, definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Ereignisses oder bis zum Zeitpunkt der Zensurierung. Die mediane Beobachtungsdauer des mEFS1 beträgt ca. 6 Monate im Interventionsarm und ca. 2 Monate im Vergleichsarm.

Die Beobachtungsdauern der weiteren Endpunkte sind allesamt verkürzt und zwischen den Studienarmen unterschiedlich.

### Folgetherapien

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (ZUMA-7) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 179
<b>ZUMA-7</b>		
Gesamt	88 (49)	128 (72)
Chemo(immun)therapie (einschließlich Anti-CD20-Therapie und Pola-BR)	71 (39)	76 (42)
Autologe CD19-CAR-T-Therapie	12 (7)	99 (55)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (außer Pola-BR)	15 (8)	14 (8)
BTK-Inhibitor	11 (6)	7 (4)
Immunmodulatorische Wirkstoffe	14 (8)	18 (10)
Strahlentherapie allein	16 (9)	28 (16)
HDT + autologe SZT	13 (7)	7 (4)
Allogene SZT	14 (8)	7 (4)
Andere zelluläre Therapien	2 (1)	5 (3)
Allogene CD19-CAR-T-Therapie	1 (1)	1 (1)
Autologe CD19/CD22 bispezifische CAR-T-Therapie	0 (0)	1 (1)
CAR-NK Anti-CD16	1 (1)	0 (0)
CD22-CAR-T	0 (0)	2 (1)
NK aus Nabelschnurblut	0 (0)	1 (1)

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (ZUMA-7) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 179
Andere Therapien (ohne Anti-CD20)	43 (24)	42 (23)
4-1BB-Agonist	0 (0)	1 (1)
Anti-CCR4 und Checkpoint-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
BCL2-Inhibitor	6 (3)	2 (1)
BET-Inhibitor	0 (0)	1 (1)
Bispezifischer T-Zell-Engager	10 (6)	7 (4)
Checkpoint-Inhibitor	18 (10)	12 (7)
CRL4-CRBN E3-Ubiquitin-Ligase-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
DHODH-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
EED-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
Hitzeschockprotein-90- Inhibitor	0 (0)	1 (1)
Immuntherapie (nicht anderweitig klassifiziert)	0 (0)	1 (1)
Prüfpräparat in klinischer Studie (nicht anderweitig klassifiziert)	3 (2)	2 (1)
IRAK4-Kinase-Inhibitor	0 (0)	1 (1)
Monoklonaler Antikörper gegen CD19	1 (1)	3 (2)
Monoklonaler Antikörper gegen CD27	4 (2)	2 (1)
MALT-1-Inhibitor	0 (0)	1 (1)
mRNA- und Checkpoint-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
mTOR-Inhibitor und Asparaginase	0 (0)	1 (1)
Kernexport-Inhibitor	2 (1)	1 (1)
PDH-KGDH-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
PI3K- und HDAC-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
PI3K-Inhibitor	1 (1)	1 (1)
rekombinantes Fusions-CD47	0 (0)	1 (1)
Steroide	8 (4)	16 (9)
Operation	2 (1)	2 (1)

4-1BB: Tumor necrosis factor receptor superfamily member 9; BCL2: Apoptosis regulator Bcl-2; BET: Bromodomain and extra-terminal domain; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CCR4: C-C chemokine receptor type 4; CD: Cluster of Differentiation; CRBN: Cereblon; CRL4: Cullin-RING E3 ubiquitin ligase 4; DHODH: Dihydroorotate dehydrogenase; EED: Polycomb protein EED; HDAC: Histon-Deacetylase; HDT: Hochdosistherapie; IRAK4: Interleukin-1 receptor-associated kinase 4; KGDH:  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase; MALT-1: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1; mRNA: Boten-Ribonukleinsäure; mTOR: Mammalian target of rapamycin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NK: natürliche Killerzelle; PDH: Pyruvat-Dehydrogenase; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation

In der Studie ZUMA-7 waren Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen erlaubt. Insgesamt erhielten zum 2. Datenschnitt im Interventionsarm 88 (49 %) und im Vergleichsarm 128 (72 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie.

Im Interventionsarm erhielten 71 (81 %) der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie eine Chemo(immun)therapie (einschließlich Anti-CD20-Therapie und Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab [Pola-BR]). Bei 13 (15 %) der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie im Interventionsarm kam eine Hochdosistherapie gefolgt von autologer SZT zum Einsatz. Die eingesetzten Folgetherapien im Interventionsarm erscheinen insgesamt angemessen.

Im Vergleichsarm erhielten 99 (77 %) der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie eine autologe CD19-CAR-T-Therapie. Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten erhielt somit eine Folgetherapie entsprechend der Leitlinienempfehlung, die zur Therapie des  $\geq 2$ . Rezidivs bei primär kurativer Intention eine gegen CD19 gerichtete Therapie mit CAR-T-Zellen vorsieht, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist [19]. Ob ggf. weitere Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm von einer CAR-T-Therapie als Folgetherapie profitiert hätten, lässt sich aus den Angaben des pU nicht entnehmen.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die in der Studie ZUMA-7 eingesetzten Folgetherapien angemessen waren. Wie in der Dossierbewertung A23-66 [14] beschrieben, ist jedoch weiterhin nicht sichergestellt, dass in der Studie ZUMA-7 der Beginn einer Folgetherapie tatsächlich bei allen Patientinnen und Patienten indiziert war. Aus der Nachreichung des pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ging hervor, dass Folgetherapien für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms potenziell (noch) nicht angezeigt waren, da der kurative Ansatz zu diesem Zeitpunkt nicht gescheitert war. Dies betraf 16 von 63 Patientinnen und Patienten (25 %) des Vergleichsarms, die als qualifizierendes EFS-Ereignis eine neue Lymphomtherapie gemäß verblindeter zentraler Beurteilung hatten [13]. Hinzu kommen potenziell Patientinnen und Patienten, bei denen abweichend von der prüfärztlichen Beurteilung in der zentralen Beurteilung kein Scheitern des kurativen Therapieansatzes festgestellt wurde (siehe oben). Für diese ist unklar, ob der Beginn einer Folgetherapie bereits angezeigt war. Der Beginn einer Folgetherapie, ohne dass der kurative Ansatz gescheitert ist, kann sich verzerrend auf das Gesamtüberleben des Vergleichsarms auswirken. Dies wird im Folgenden begründet.

Erhalten die Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie, obwohl die Therapie mit Induktion + HDCT + autologe SZT in der 2. Therapielinie nicht gescheitert ist, befinden sich die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm weiterhin in der 2. Therapielinie. Die Studie ZUMA-7 beantwortet daher für diese Patientinnen und Patienten nicht die Fragestellung Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT mit adäquater Folgetherapie nach Scheitern des kurativen Therapieansatzes, sondern Axicabtagen-Ciloleucel zu einem frühen

Zeitpunkt in der Zweitlinie vs. CAR-T-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt in der Zweitlinie. Der spätere Zeitpunkt ergibt sich zum einen daraus, dass bei einem Abbruch der Therapie ohne gescheiterten kurativen Therapieansatz mit Induktion + HDCT + autologe SZT in der Zweitlinie möglicherweise eine relevante Wartezeit auf die potenziell kurative Therapie mit einer CAR-T-Therapie entsteht. Zum anderen erreichte ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten ein ausreichendes Ansprechen auf die Induktionschemotherapie, erhielt aber im Anschluss daran anstatt einer HDCT + autologe SZT potenziell eine Folgetherapie mit einer CAR-T-Therapie. Die Leukapherese sowie die anschließende Herstellung der CAR-T-Therapie erfolgte dementsprechend für die 2. Therapielinie nicht nur zeitlich verzögert, sondern zusätzlich nach einer erfolgreichen Induktionschemotherapie, was nicht dem Versorgungsstandard entspricht. Wie sich diese Aspekte auf das Gesamtüberleben auswirken, ist unklar. Die Folgen für die Interpretierbarkeit des Gesamtüberlebens werden in Abschnitt I 4.1 beschrieben.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ZUMA-7	ja	ja	nein	nein	ja	nein <sup>a</sup>	hoch
a. Begründung siehe nachfolgenden Fließtext							
HDCT: Hochdosischemotherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als hoch eingestuft. Dies ist darin begründet, dass Unsicherheiten in der Studiendurchführung und potenziell datengetriebene Änderungen des Studienprotokolls erfolgten. Zudem weichen die Beurteilungen durch die unverblindeten Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte im Vergleichsarm stark von der zentralen verblindeten Beurteilung ab (siehe oben und Abschnitt I 4.1). Da die Entscheidung zum Verbleib unter der Therapie von der Einschätzung der Progression durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte abhing, ist davon auszugehen, dass dies zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte führt. Diese potenziellen Verzerrungen betreffen alle Datenschnitte und Endpunkte.



### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU gibt an, dass die Studie ZUMA-7 vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sei, da sie u. a. in Deutschland (6 Patientinnen und Patienten) und anderen westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) mit vergleichbarem medizinischen Versorgungsstandard durchgeführt worden sei und der Großteil der Patientinnen und Patienten weißer Abstammung sei (ca. 83 %).

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

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

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

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

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Schwere neurologische Toxizität <sup>a,b</sup>	Schwere Infektionen <sup>a,c</sup>	Sekundäre Malignome	Weitere spezifische UEs <sup>d</sup>
ZUMA-7	nein <sup>e</sup>	ja	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
 b. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der SOC Erkrankungen des Nervensystems  
 c. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen  
 d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs), Schleimhautentzündungen (PT, UEs), Husten (PT, UEs), Schluckauf (PT, UEs), Hypoxie (PT, UEs), febrile Neutropenie (PT, SUEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Psychiatrische Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Hypotonie (PT, schwere UEs)  
 e. keine geeigneten Daten / Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Fließtext

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HDCT: Hochdosismethotherapie; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

**Anmerkung zu Endpunkten**

***Gesamtüberleben ist nicht interpretierbar***

Für die fehlende Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind 3 Punkte maßgeblich. Zum einen besteht aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Unsicherheiten bei der Studiendurchführung und den potenziell datengetriebenen Studienprotokolländerungen sowie den von der zentralen Beurteilung abweichenden prüfärztlichen Bewertung bereits ein hohes endpunktübergreifendes und somit auch ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zum

anderen ist unklar, ob die verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm tatsächlich bereits angezeigt waren (zur Erklärung siehe Abschnitt I 3.2). In seinem Dossier merkt der pU nun selbst an, dass eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer noch nicht angezeigten Folgetherapie nicht ausgeschlossen werden könne. Des Weiteren ist der zum 2. Datenschnitt beobachtete Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben zwar statistisch signifikant (Hazard Ratio [HR]: 0,73; 95 %-Konfidenzintervall: [0,54; 0,98]), jedoch zeigt sich anhand der oberen Konfidenzintervallgrenze nur ein Effekt von geringem Ausmaß. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials, der potenziell noch nicht angezeigten Folgetherapien sowie des geringen Ausmaßes des Effekts bleibt unklar, ob tatsächlich ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel im Endpunkt Gesamtüberleben vorliegt.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben somit nicht interpretierbar. Die Ergebnisse sind ergänzend in I Anhang D dargestellt.

### ***Scheitern des kurativen Therapieansatzes***

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

In der Studie ZUMA-7 wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Primärer Endpunkt der Studie ZUMA-7 war das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis Tod, Krankheitsprogression, Ausbleiben eines CR oder PR bis Studientag 150 nach der Randomisierung oder Beginn einer neuen Lymphomtherapie. Der primäre Endpunkt der Studie ZUMA-7 ist nicht geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden, da dort die Komponente Beginn einer neuen Lymphomtherapie eingeht, was ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht sicher anzeigt (siehe dazu auch Dossierbewertung A23-66). Näherungsweise können für die vorliegende Nutzenbewertung allerdings Ereignisse betrachtet werden, die im kombinierten Endpunkt EFS erfasst wurden und das Scheitern des kurativen Therapieansatzes sicher abbilden. Hierbei bestehen verschiedene Unsicherheiten, die im Rahmen von 2 neuen Operationalisierungen des Endpunkts EFS (mEFS1 und mEFS2) durch den pU näherungsweise adressiert werden. Die Auswertungen des pU werden

gemeinsam für die Nutzenbewertung herangezogen. Im Folgenden werden zunächst die Limitationen der für die vorherige Nutzenbewertung vorgelegten Operationalisierung des EFS beschrieben. Dabei werden insbesondere die Abweichungen zwischen der prüfärztlichen Beurteilung und der verblindeten zentralen Beurteilung adressiert. Nachfolgend werden die jetzt vorliegenden Operationalisierungen des EFS erläutert.

#### *Abweichungen zwischen der prüfärztlichen Beurteilung und der verblindeten zentralen Beurteilung*

Wie in Abschnitt 13.2 beschrieben, bestehen relevante Unterschiede zwischen der verblindeten zentralen Beurteilung und der Beurteilung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt in Bezug auf die Bewertung des Ansprechens auf die Therapie im Vergleichsarm zu Tag 50. Zu diesem Zeitpunkt war die Beurteilung der Prüfärztin bzw. des Prüfarztes entscheidend für das Fortführen der Therapie im Vergleichsarm oder den Wechsel auf eine neue Lymphomtherapie. Im Vergleichsarm zeigte sich zum 1. Datenschnitt in den ursprünglichen EFS-Analysen, dass gemäß Prüfärztin bzw. Prüfarzt 98 (70 %) der qualifizierenden Ereignisse auf Krankheitsprogression und 37 (26 %) auf den Beginn einer neuen Lymphomtherapie zurückgeführt wurden, während nach verblindeter zentraler Beurteilung 75 (52 %) der Ereignisse eine Krankheitsprogression und 63 (44 %) der Beginn einer neuen Lymphomtherapie waren [14]. Im Interventionsarm wich die Verteilung der qualifizierenden Ereignisse hingegen nicht relevant zwischen den beiden Auswertungen ab. Daher lässt sich eine systematische Verzerrung durch fehlende Verblindung der Endpunkterheber nicht ausschließen. Vor diesem Hintergrund erscheinen Auswertungen basierend auf der verblindeten zentralen Beurteilung in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung grundsätzlich besser geeignet zu sein. Problematisch hierbei ist jedoch, dass nicht für alle Patientinnen und Patienten eine zentrale Beurteilung zu Tag 50 vorliegt und dadurch die Anzahl der EFS-Ereignisse in einer, auf dieser Beurteilung basierenden Auswertung, potenziell unterschätzt wird. Dies betrifft 32 (18 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Der pU reicht nun die Gründe für das Fehlen von Angaben zur zentralen Beurteilung zu Tag 50 nach. Bei 11 von den 32 Patientinnen und Patienten erfolgte keine verblindete zentrale Beurteilung, da sie keine Behandlung begonnen haben. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist der kurative Therapieansatz nicht gescheitert und sie gehen somit nicht als Ereignis in die Auswertungen ein. Bei dem Großteil der restlichen 21 Patientinnen und Patienten sind Ereignisse aufgetreten, die ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden (SD oder PD zu Tag 50 gemäß zentraler Beurteilung, allerdings außerhalb des Tag-50-Zeitfensters von Tag 43 bis 71).

Um sowohl die zentrale Beurteilung als auch die therapieentscheidende prüfärztliche Beurteilung zu berücksichtigen, legt der pU im Dossier nun 2 neue Operationalisierungen des EFS (vom pU mEFS1 bzw. mEFS2 benannt) vor. In das mEFS2 gehen ausschließlich die Einschätzungen der verblindeten zentralen Beurteilung ein, in das mEFS1 auch zusätzlich die Einschätzungen der Prüfärztinnen und Prüfärzte.

### mEFS1

Das mEFS1 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer stabilen Erkrankung (SD) oder PD nach Prüfarzt

### mEFS2

Das mEFS 2 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9)
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung

Die beiden Operationalisierungen stimmen in 4 von 5 eingehenden Komponenten überein. Lediglich in der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ unterscheiden sich mEFS1 und mEFS2 (SD oder PD nach Prüfarzt vs. vorangegangene SD nach verblindeter zentraler Beurteilung).

Die Komponenten Tod jeglicher Ursache und Progression der Grunderkrankung gemäß zentraler Beurteilung werden als geeignet angesehen, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Im Vergleichsarm wurde zu Studientag 50 entschieden, ob die Therapiestrategie fortgeführt wird oder nicht. Patientinnen und Patienten die kein PR oder CR erreicht hatten, bekamen keine HDCT und keine anschließende autologe SZT. Der Therapieansatz ist in diesem Fall gescheitert. Die Komponente Nichterreichen eines CR oder

PR bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung) wird daher als adäquat eingeschätzt.

Das Nichterreichen eines CR zu Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis einschließlich Monat 9) nach Randomisierung als Ereignis zu erfassen wird für das Abbilden des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes im vorliegenden Anwendungsgebiet als adäquat eingeschätzt. In den vorliegenden Auswertungen wird die Beurteilung zu Monat 9 nur dann berücksichtigt, wenn eine zentrale Beurteilung zu diesem Zeitpunkt stattfand. Der pU argumentiert zusätzlich, dass auch nach Monat 9 noch ein Ansprechen auf die CAR-T-Zelltherapie stattfinden könne und 4 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nach Monat 9 noch ein CR erreicht hätten. In den im Dossier vorgelegten und für die Nutzenbewertung verwendeten Auswertungen zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes werden diese Patientinnen und Patienten jedoch als Ereignisse gewertet.

#### *Einordnung der vorliegenden Operationalisierungen*

Wie bereits oben beschrieben bildet der Beginn einer neuen Lymphomtherapie nicht grundsätzlich das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ab. In den jetzt vorgelegten Operationalisierungen des mEFS1 und des mEFS2 gehen jeweils Ereignisse ein, die das Einleiten einer neuen Lymphomtherapie nachvollziehbar begründen. So wird im mEFS1 berücksichtigt, dass die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt eine SD oder PD festgestellt hat. Im mEFS2 wird die neue Lymphomtherapie hingegen nur dann als Ereignis gewertet, wenn vorangegangen eine SD nach verblindeter zentraler Beurteilung vorlag. Dies betrifft nur je 1 Ereignis pro Studienarm (siehe Tabelle 16). Grundsätzlich sind die beiden Operationalisierungen daher geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden.

In die Operationalisierung mEFS1 gehen Ereignisse ein, die auf der Beurteilung einer SD oder PD durch den Prüferarzt beruhen. Ereignisse in dieser Komponente sind mit hoher Unsicherheit behaftet, da die Einschätzung der Prüferärzte deutlich von der zentralen Beurteilung abweicht (hohes Verzerrungspotenzial). Um die Unsicherheit bezüglich der potenziellen systematischen Verzerrung durch die fehlende Verblindung der Endpunkterheber zu adressieren, gehen in das mEFS2 ausschließlich Ereignisse nach zentraler verblindeter Beurteilung ein. Auch wenn für 32 Patientinnen und Patienten keine zentrale Beurteilung zu Tag 50 vorliegt, wird davon ausgegangen, dass bei einem Großteil dieser Patientinnen und Patienten qualifizierende Ereignisse aufgetreten sind, die das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden (z. B. PD) und dass diese im mEFS2 berücksichtigt werden. In der Gesamtschau ermöglicht die gemeinsame Betrachtung beider Operationalisierungen unter Berücksichtigung der beschriebenen jeweiligen Schwächen, Aussagen für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes zu treffen. Daher werden beide Operationalisierungen für die Nutzenbewertung betrachtet und bei der Ableitung des Zusatznutzens gemeinsam herangezogen.

### *Relevanter Datenschnitt*

Mit seiner Stellungnahme zu A23-66 hatte der pU klargestellt, dass das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurde. Für diesen Endpunkt decken die Ergebnisse des 1. Datenschnitts somit den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt ist das Fehlen des EFS gemäß zentraler verblindeter Auswertung zum 2. Datenschnitt von untergeordneter Bedeutung, da zwischen 1. und 2. Datenschnitt nur noch wenige Ereignisse hinzukommen.

### *Anmerkungen zu den Ereigniszeitanalysen*

Der pU gibt für seine neuen Auswertungen Ereigniszeitanalysen und HR als Effektmaß an. Im vorliegenden Fall sind die Ereigniszeitanalysen allerdings inhärent durch die Endpunktoptimalisierungen verzerrt, da die Komponente Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 nur im Vergleichsarm in die Auswertung eingeht und ein Scheitern somit deutlich früher als im Interventionsarm erreicht werden kann. Das HR ist im vorliegenden Fall daher nicht interpretierbar und wird nicht dargestellt. Auf die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven wird aus dem gleichen Grund verzichtet. Das relevante Effektmaß für die Bestimmung des Zusatznutzens für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist das relative Risiko (RR).

### ***Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Auswertungen zu den in der Studie ZUMA-7 erhobenen Endpunkten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind – wie bereits in der Dossierbewertung A23-66 und dem Addendum A23-106 beschrieben – nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Zum einen liegt ein hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten vor und zum anderen steigt der Anteil fehlender Werte im Studienverlauf stark und zwischen den Therapiearmen differenziell an, sodass bereits zur Erhebung an Tag 100 im Vergleichsarm nur noch < 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind aus diesen Gründen nicht zur Nutzenbewertung geeignet.

### ***Nebenwirkungen***

Der pU legt Auswertungen zu allen Endpunkten zu UEs (inklusive Ereigniszeitanalysen) für ein modifiziertes Safety-Analyse-Set vor. Dieses umfasst im Interventionsarm alle Patientinnen und Patienten ab dem Zeitpunkt der Leukapherese und im Vergleichsarm alle die mindestens eine Dosis der Induktions-Chemotherapie erhalten haben. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Für die Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs werden die vom pU vorgelegten Auswertungen ohne die erkrankungsbezogenen Ereignisse der Systemorganklasse (SOC)



gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) herangezogen.

#### *Zytokin-Freisetzungssyndrom*

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

#### *Sekundäre Malignome*

In der Studie ZUMA-7 wurde der Endpunkt sekundäre Malignome als UE von besonderem Interesse erhoben. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die in der SOC gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) erfassten Ereignisse auf solche überprüft werden sollten, die auf sekundäre Malignitäten hinweisen. Es finden sich nur unzureichende Angaben dazu, auf Basis welcher Kriterien diese Überprüfung stattfinden sollte. Ebenso ist unklar welche Ereignisse in die Auswertungen eingingen. Daher können diese nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Darüber hinaus ist unklar, ob die Beobachtungsdauer in der Studie ZUMA-7 (siehe Tabelle 11) ausreichend ist, um das Auftreten sekundärer Malignome vollumfänglich abzubilden.

#### *Abbruch wegen UEs*

Der pU legt im Modul 4 A des Dossiers Auswertungen ohne Effektschätzer zum Endpunkt Abbruch wegen UEs zum modifizierten Safety-Analyse-Set vor. Es zeigt sich, dass nur wenige Abbrüche wegen UEs aufgetreten sind (siehe Tabelle 16). Da es sich um Behandlungsabbrüche handelt, können hierbei nur Ereignisse erfasst werden, die bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im Interventionsarm bzw. bis zur autologen SZT im Vergleichsarm aufgetreten sind. UEs, die zu einem Abbruch der Therapie führen würden, können zwar auch nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel bzw. nach der autologen SZT noch auftreten, aber nicht mehr erfasst werden. In der vorliegenden Datenkonstellation haben die fehlenden Effektschätzer daher keine Konsequenz für die Bewertung.

## **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Studienbene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Schwere neurologische Toxizität <sup>a, b</sup>	Schwere Infektionen <sup>a, c</sup>	Sekundäre Malignome	Weitere spezifische UEs <sup>d</sup>
ZUMA-7	H	– <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	– <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	– <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>	H <sup>f</sup>	– <sup>e</sup>	H <sup>f</sup>

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$   
 b. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der SOC Erkrankungen des Nervensystems  
 c. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen  
 d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs), Schleimhautentzündungen (PT, UEs), Husten (PT, UEs), Schluckauf (PT, UEs), Hypoxie (PT, UEs), febrile Neutropenie (PT, SUEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Psychiatrische Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Hypotonie (PT, schwere UEs)  
 e. keine geeigneten Daten / Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1  
 f. hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

CR: komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; H: hoch; HDCT: Hochdosischemotherapie; N: niedrig; PR: partielles Ansprechen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingeschätzt. Dies ist durch das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial begründet (siehe Abschnitt I 3.2). Auf Basis der Studie ZUMA-7 lassen sich daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten.

### I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Induktion + HDCT + autologe SZT bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind (soweit verfügbar) in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT  HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ZUMA-7</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten <sup>a</sup>				
<b>Morbidität</b>					
Datenschnitt 1 (18.03.2021)					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (mEFS1)					
Ereignisrate <sup>b</sup>	180	– 108 (60)	179	– 133 (74)	RR <sup>c</sup> : 0,81 [0,70; 0,94]; 0,004
Tod jeglicher Ursache	180	– 12 (7)	179	– 7 (4)	
Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 82 (46)	179	– 72 (40)	
Nichterreichen eines CR oder PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm	180	–	179	– 33 (18)	
Nichterreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)	180	– 8 (4)	179	– 1 (1)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüfärztin / Prüfarzt	180	– 6 (3)	179	– 20 (11)	

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (mEFS2)</b>					
Ereignisrate <sup>b</sup>	180	– 106 (59)	179	– 125 (70)	RR <sup>c</sup> : 0,84 [0,72; 0,99]; 0,033
Tod jeglicher Ursache	180	– 15 (8)	179	– 18 (10)	
Krankheitsprogression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 82 (46)	179	– 72 (40)	
Nichterreichen eines CR oder PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm	180	–	179	– 33 (18)	
Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)	180	– 8 (4)	179	– 1 (1)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 1 (1)	179	– 1 (1)	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		keine geeigneten Daten <sup>a</sup>			
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		keine geeigneten Daten <sup>a</sup>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30		keine geeigneten Daten <sup>a</sup>			
<b>Nebenwirkungen</b>					
Datenschnitt 2 (25.01.2023)					
UEs (ergänzend dargestellt)	178	0,5 [0,3; 0,6] 178 (100)	168	0,1 [0,1; 0,1] 168 (100)	–
SUEs	178	3,6 [1,4; 9,3] 106 (60)	168	4,9 [3,3; 8,6] 75 (45)	1,07 [0,79; 1,45]; 0,677
schwere UEs <sup>d</sup>	178	0,9 [0,8; 1,0] 164 (92)	168	0,5 [0,4; 0,5] 139 (83)	0,93 [0,74; 1,17]; 0,508

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs	178	k. A. 4 (2,2)	168	k. A. 2 (1,2)	k. A.
Zytokin-Freisetzungssyndrom		keine geeigneten Daten <sup>a</sup>			
schwere neurologische Toxizität <sup>d, e</sup>	178	n. e. 41 (23)	168	32,2 [n. b.; n. b.] 15 (9)	2,70 [1,47; 4,97]; < 0,001
schwere Infektionen <sup>d, f</sup>	178	10,9 [5,7; 27,1] 37 (21)	168	19,9 [n. b.; n. b.] 20 (12)	1,08 [0,61; 1,93]; 0,790
sekundäre Malignome		keine geeigneten Daten <sup>a</sup>			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs)	178	n. e. 5 (3)	168	n. e. 18 (11)	0,23 [0,09; 0,63]; 0,002
Schleimhautentzündung (PT, UEs)	178	n. e. 1 (1)	168	7,0 [4,9; n. b.] 16 (10)	0,04 [0,01; 0,32]; < 0,001
Husten (PT, UEs)	178	n. e. 47 (26)	168	n. e. 18 (11)	2,46 [1,43; 4,24]; < 0,001
Schluckauf (PT, UEs)	178	n. e. 9 (5)	168	n. e. 21 (13)	0,36 [0,16; 0,78]; 0,007
Hypoxie (PT, UEs)	178	n. e. 38 (21)	168	n. e. 13 (8)	2,80 [1,49; 5,26]; < 0,001
febrile Neutropenie (PT, SUEs)	178	28,3 [12,1; n. b.] 6 (3)	168	n. e. 22 (13)	0,09 [0,03; 0,32]; < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs)	178	n. e. [3,1; n. b.] 74 (42)	168	n. e. 28 (17)	2,71 [1,75; 4,19]; < 0,001
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)	178	n. e. 14 (8)	168	n. e. 37 (22)	0,29 [0,16; 0,55]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointes- tinaltrakts (SOC, schwere UEs)	178	12,0 [n. b.; n. b.] 21 (12)	168	5,0 [5,0; n. b.] 30 (18)	0,53 [0,30; 0,94]; 0,026
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort (SOC, schwere UEs)	178	6,0 [n. b.; n. b.] 30 (17)	168	7,1 [4,9; n. b.] 13 (8)	2,20 [1,12; 4,31]; 0,018
psychiatrische Erkrankungen (SOC, schwere UEs)	178	27,6 [n. b.; n. b.] 18 (10)	168	n. e. 2 (1)	7,87 [1,82; 34,10]; 0,001
Hypotonie (PT, schwere UEs)	178	n. e. 21 (12)	168	n. e. 5 (3)	3,88 [1,46; 10,31]; 0,003

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>b. Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22]).</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>e. operationalisiert als Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)</p> <p>f. operationalisiert als Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)</p> <p>CR: komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: ereignisfreies Überleben; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HDCT: Hochdosischemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mEFS: Modifiziertes EFS; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD: fortschreitende Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: stabile Erkrankung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Morbidität

#### ***Scheitern des kurativen Therapieansatzes***

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, zeigt sich sowohl für die Operationalisierung mEFS1 als auch für das mEFS2 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel. Zusammenfassend ergibt sich für diesen

Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

***Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)***

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Nebenwirkungen**

***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

***Schwere UEs***

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Angaben zum Effektschätzer vor. Es sind jedoch in beiden Studienarmen nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten, sodass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ausgeschlossen werden kann. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### **Spezifische UEs**

#### *Zytokin-Freisetzungssyndrom, sekundäre Malignome*

Für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom und sekundäre Malignome liegen jeweils keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Schwere neurologische Toxizität (schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt schwere neurologische Toxizität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### *Schwere Infektionen (schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt schwere Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Schleimhautentzündung, Schluckauf (UEs)*

Für die Endpunkte Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths, Schleimhautentzündung und Schluckauf zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### *Hypoxie (UEs)*

Für den Endpunkt Hypoxie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### *Husten (UEs)*

Für den Endpunkt Husten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal sAAIPI vor. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 2 bis 3 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 0 bis 1 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder



geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 0 bis 1 nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

#### *Febrile Neutropenie (SUEs)*

Für den Endpunkt febrile Neutropenie (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

#### *Thrombozytopenie (schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und  $\geq 65$  Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre nicht belegt (siehe Abschnitt I 4.4).

#### *Neutropenie, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, psychiatrische Erkrankungen, Hypotonie (jeweils schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für die Endpunkte Neutropenie, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Psychiatrische Erkrankungen und Hypotonie (jeweils schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

### **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- sAAPI erhoben via interaktivem Voice/Web Response System (0 bis 1 vs. 2 bis 3)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
<b>ZUMA-7</b>						
<b>Nebenwirkungen</b>						
Husten (PT, UEs)						
sAAIPI (IXRS)						
0 bis 1	98	n. e. 22 (22)	93	n. e. 14 (15)	1,36 [0,69; 2,66]	0,369
2 bis 3	80	n. e. 25 (31)	75	n. e. 4 (5)	6,54 [2,28; 18,81]	< 0,001
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,019
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs <sup>a</sup> )						
Alter						
< 65	127	n. e. 6 (5)	113	n. e. 27 (24)	0,15 [0,06; 0,37]	< 0,001
≥ 65	51	n. e. 8 (16)	55	n. e. 10 (18)	0,80 [0,32; 2,04]	0,643
Gesamt					Interaktion <sup>b</sup> :	0,016
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						
b. aus nicht stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung und Subgruppenvariable sowie der Interaktion von Behandlung und Subgruppenvariable						
HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; UE: unerwünschtes Ereignis						

## Nebenwirkungen

### Spezifische UEs

#### Husten (PT, UEs)

Für den Endpunkt Husten (PT, UEs) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal sAAIPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 2 bis 3 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Axicabtagen-Ciloleucel. Es ergibt sich

für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 2 bis 3 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 0 bis 1 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 0 bis 1 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

*Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)*

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patientinnen und ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

## **I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes**

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Ereignis im Endpunkt, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes		Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
mEFS1 (Ereignisrate)	60 % vs. 74 % RR: 0,81 [0,70; 0,94]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
mEFS2 (Ereignisrate)	59 % vs. 70 % RR: 0,84 [0,72; 0,99]; p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	3,6 vs. 4,9 Monate HR: 1,07 [0,79; 1,45]; p = 0,677	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,9 vs. 0,5 Monate HR: 0,93 [0,74; 1,17]; p = 0,508	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	k. A. vs. k. A. 2,2 % vs. 1,2 %; HR: k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Zytokin- Freisetzungssyndrom	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
schwere neurologische Toxizität	n. e. vs. 32,2 Monate HR: 2,70 [1,47; 4,97] HR: 0,37 [0,20; 0,68] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere Infektionen	10,9 vs. 19,9 Monate HR: 1,08 [0,61; 1,93]; p = 0,790	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
sekundäre Malignome	keine geeigneten Daten <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,23 [0,09; 0,63]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schleimhautentzündung (UEs)	n. e. vs. 7,0 Monate HR: 0,04 [0,01; 0,32]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Husten (UEs) sAAIPI (IXRS) 0 bis 1	n. e. vs. n. e. HR: 1,36 [0,69; 2,66]; p = 0,369	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
2 bis 3	n. e. vs. n. e. HR: 6,54 [2,28; 18,81] HR: 0,15 [0,05; 0,44] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schluckauf (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,36 [0,16; 0,78]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypoxie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,80 [1,49; 5,26] HR: 0,36 [0,19; 0,67] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
febrile Neutropenie (SUEs)	28,3 vs. n. e. Monate HR: 0,09 [0,03; 0,32]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Neutropenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,71 [1,75; 4,19] HR: 0,37 [0,24; 0,57] <sup>d</sup> ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Thrombozytopenie (schwere UEs) Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 0,15 [0,06; 0,37]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,32; 2,04]; p = 0,643	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs)	12,0 vs. 5,0 Monate HR: 0,53 [0,30; 0,94]; p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort (schwere UEs)	6,0 vs. 7,1 Monate HR: 2,20 [1,12; 4,31] HR: 0,45 [0,23; 0,89] <sup>d</sup> ; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Psychiatrische Erkrankungen (schwere UEs)	27,6 vs. n. e. Monate HR: 7,87 [1,82; 34,10] HR: 0,13 [0,03; 0,55] <sup>d</sup> ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich



Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
Hypotonie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,88 [1,46; 10,31] HR: 0,26 [0,10; 0,68] <sup>d</sup> ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75; Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; mEFS: modifiziertes ereignisfreies Überleben; RR: relatives Risiko; sAAPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Morbidität ▪ Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ febrile Neutropenie (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ Thrombozytopenie (schwere UEs): ▫ Alter < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere neurologische Toxizität, Neutropenie (schwere UEs), Psychiatrische Erkrankungen (schwere UEs), Hypotonie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (UEs), Schleimhautentzündung (UEs), Schluckauf (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Husten (UEs): ▫ sAAIPI 2 bis 3: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Hypoxie (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Die vorgelegten Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar. Für die Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	
sAAIPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; HDCT: Hochdosischemotherapie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich Anhaltspunkte sowohl für einen höheren Schaden als auch für einen geringeren Schaden mit teils erheblichem Ausmaß. Auch in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen liegen Anhaltspunkte sowohl für einen höheren Schaden als auch für einen geringeren Schaden von bis zu beträchtlichem Ausmaß vor. Insgesamt sind die positiven und negativen Effekte bei den Nebenwirkungen ausgeglichen und stellen den positiven Effekt in der Endpunktkategorie Morbidität nicht infrage.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Induktion + HDCT + autologe SZT.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R-GDP</li> <li>▪ R-ICE</li> <li>▪ R-DHAP</li> </ul> gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation <sup>c</sup> bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.                      c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBl: hochmalignes B-Zell-Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 19.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6361/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6361/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär) [online]. 2023 [Zugriff: 19.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_TrG.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Kite Pharma. Clinical Study Report KTE-C19-107: A Phase 3 Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7) [unveröffentlicht]. 2021.
5. Kite Pharma. Primary Overall Survival Analysis; Addendum to ZUMA-7 Primary Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
6. Kite Pharma. Erratum to Study KTE-C19-107 (ZUMA-7); primary EFS Analysis Clinical Study Report and primary OS Analysis Clinical Study Report Addendum [unveröffentlicht]. 2024.
7. Kite. Study of Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) [online]. 2024 [Zugriff: 16.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03391466>.
8. Kite Pharma. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) [online]. [Zugriff: 16.07.2024]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002261-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22).

9. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021.
10. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7; a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. Blood 2022.
11. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2023. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301665>.
12. European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 18.08.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie); Addendum zum Projekt A23-66 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: 04.01.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-106>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-66\\_axicabtagen-ciloleucel\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-66_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär) [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/#nutzenbewertung>.
16. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20): 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
17. Kite Pharma. Yescarta [online]. 2024 [Zugriff: 19.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27): 3059-3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Langversion 1.0 [online]. 2022 [Zugriff: 07.11.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version\\_1/LL\\_DLBCL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf).

20. Gilead Sciences. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1645: Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBl, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines B-Cell Lymphomas; Version 2.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 18.06.2024]. URL: <https://www.nccn.org/>.

22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Axicabtagen Ciloleucl*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

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

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
axicabtagene ciloleucl OR kte-c19 [other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
axicabtagen* OR kte-c19 OR (kte c19) OR ktec19





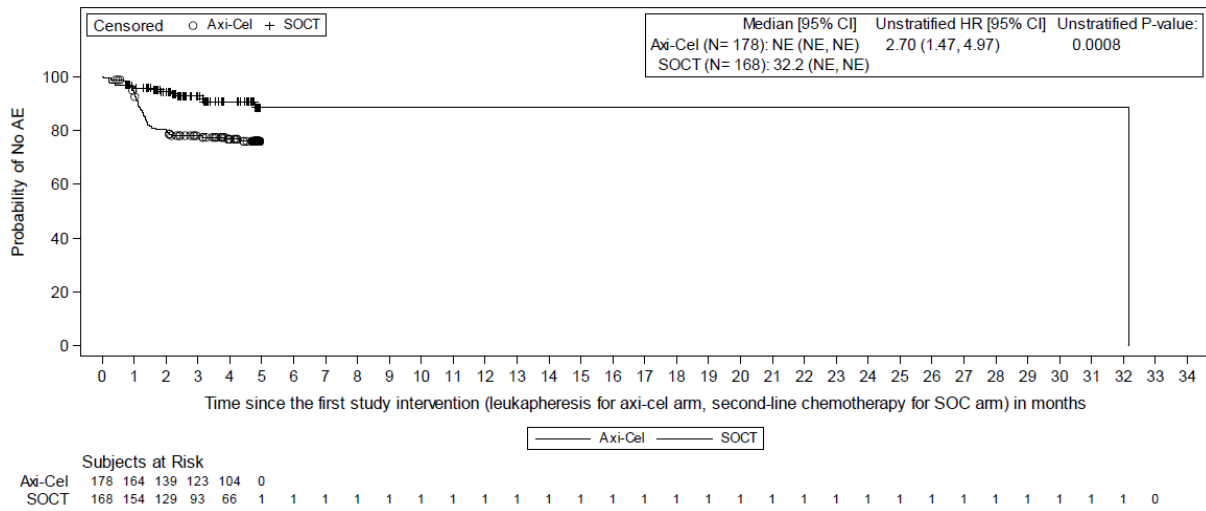


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere neurologische Toxizität (schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

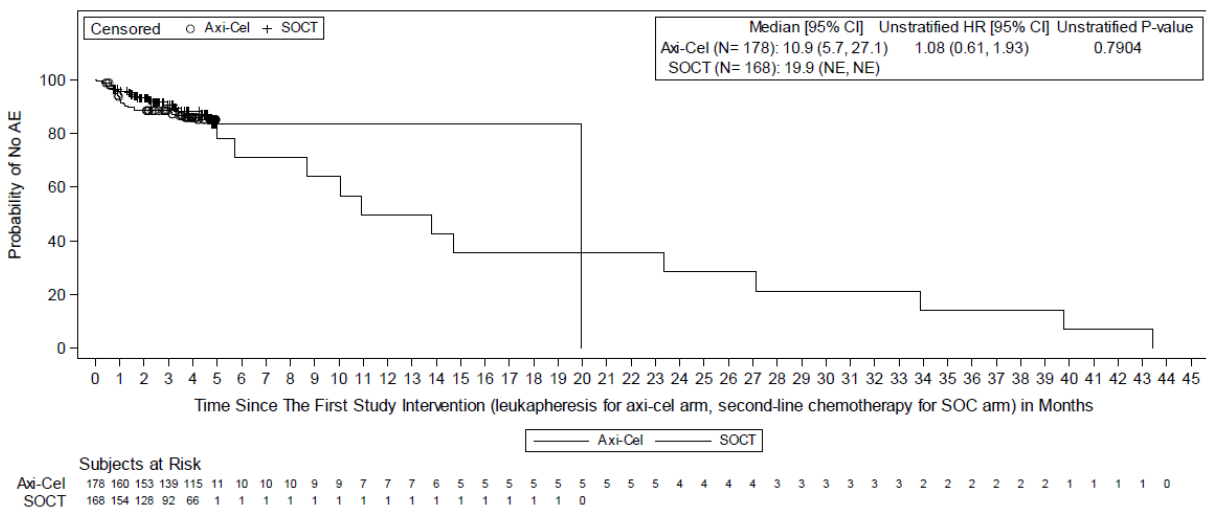


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Infektionen (schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

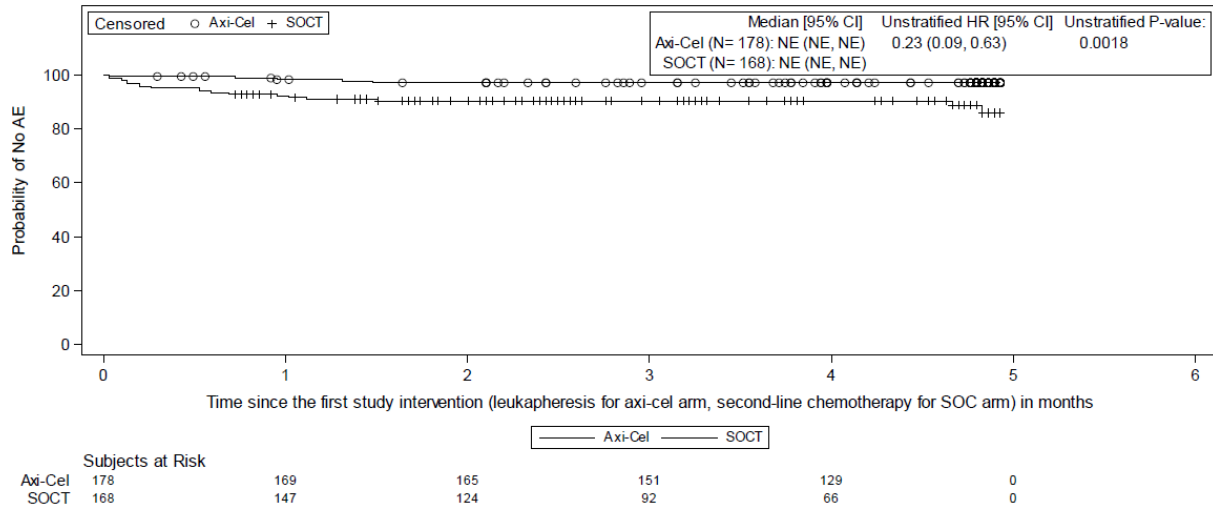


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

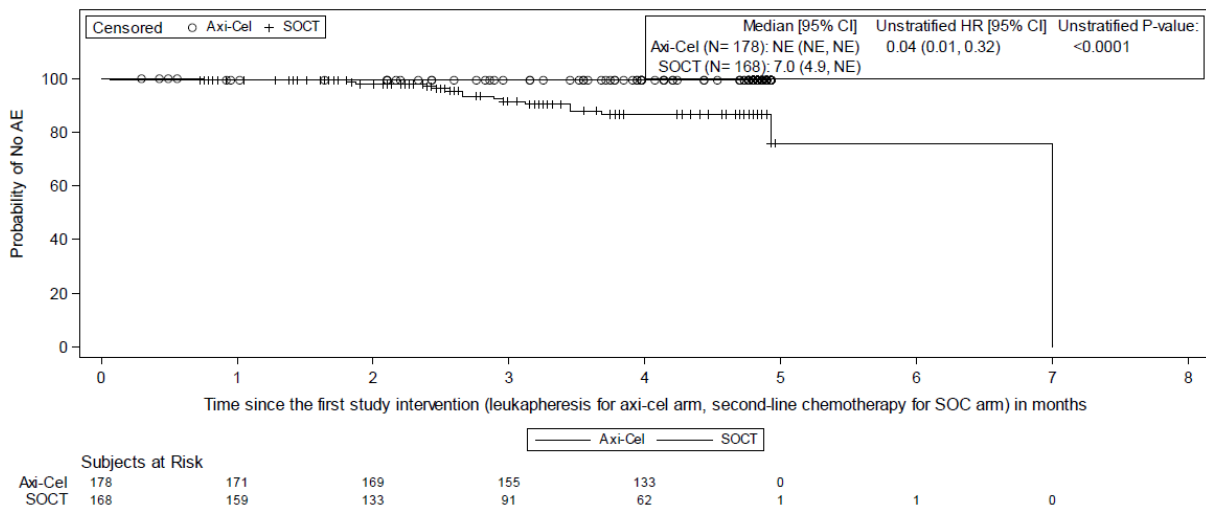


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schleimhautentzündung (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

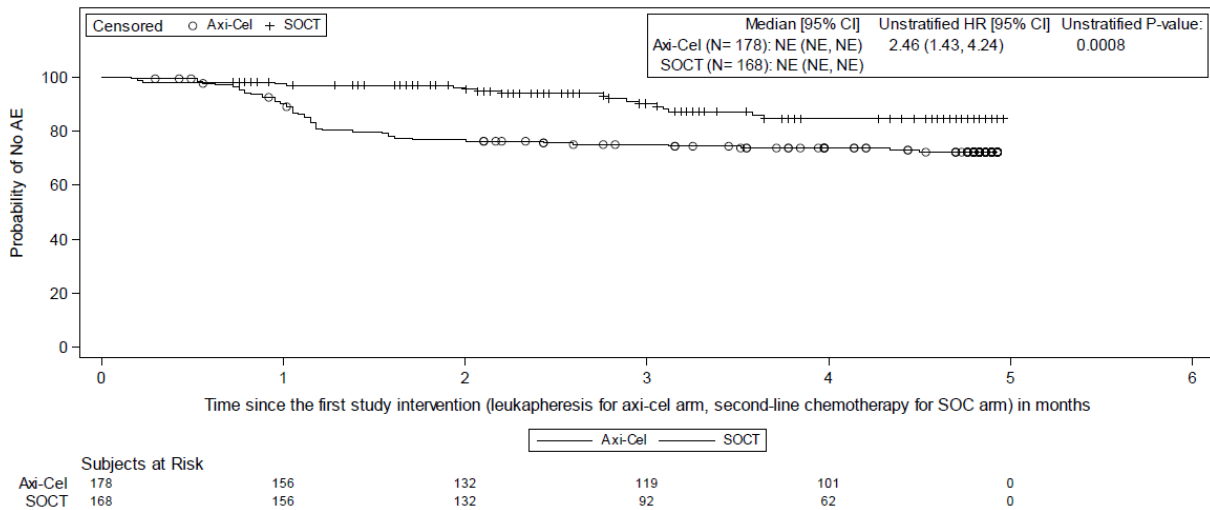


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

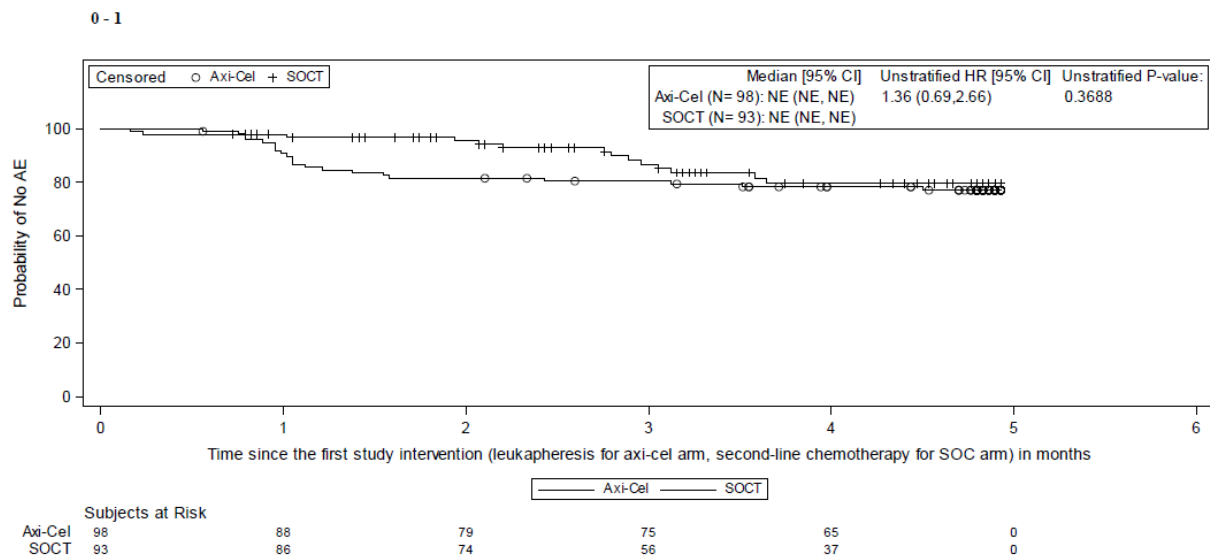


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Subgruppe sAAIPI 0 bis 1

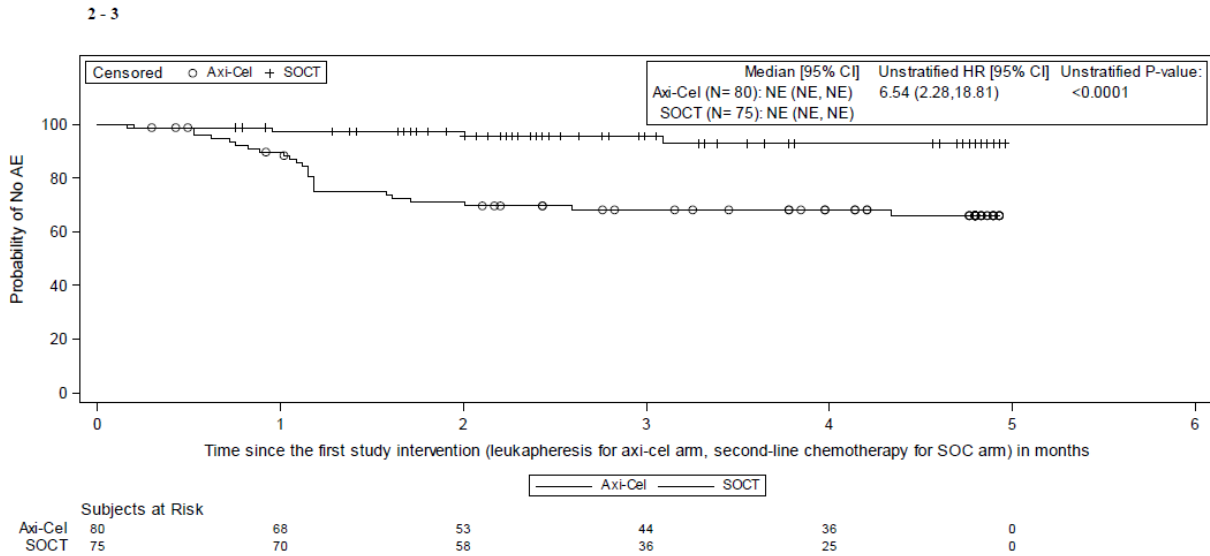


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Subgruppe sAAIPI 2 bis 3

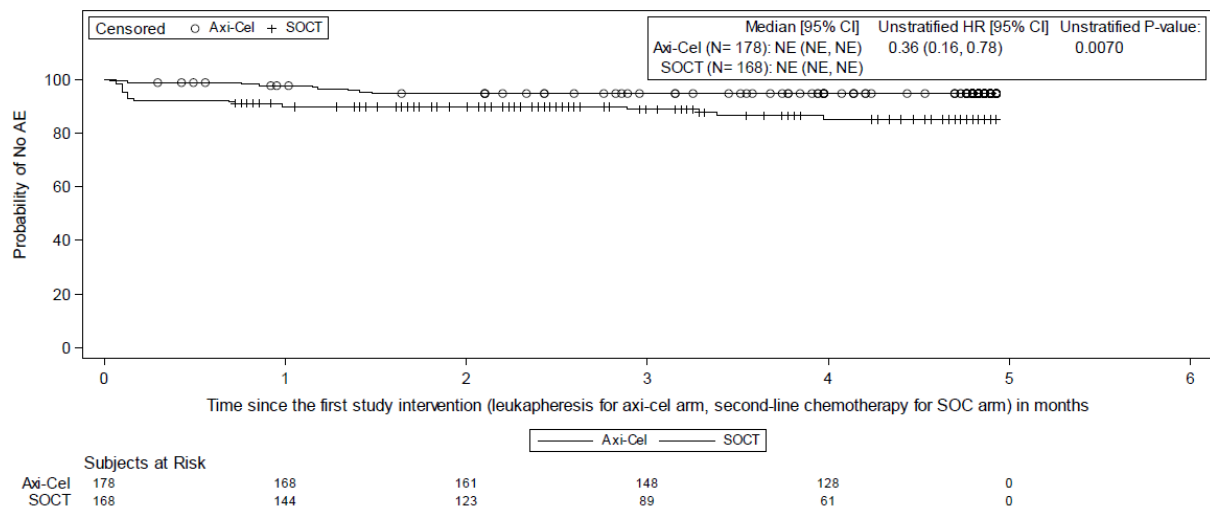


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schluckauf (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

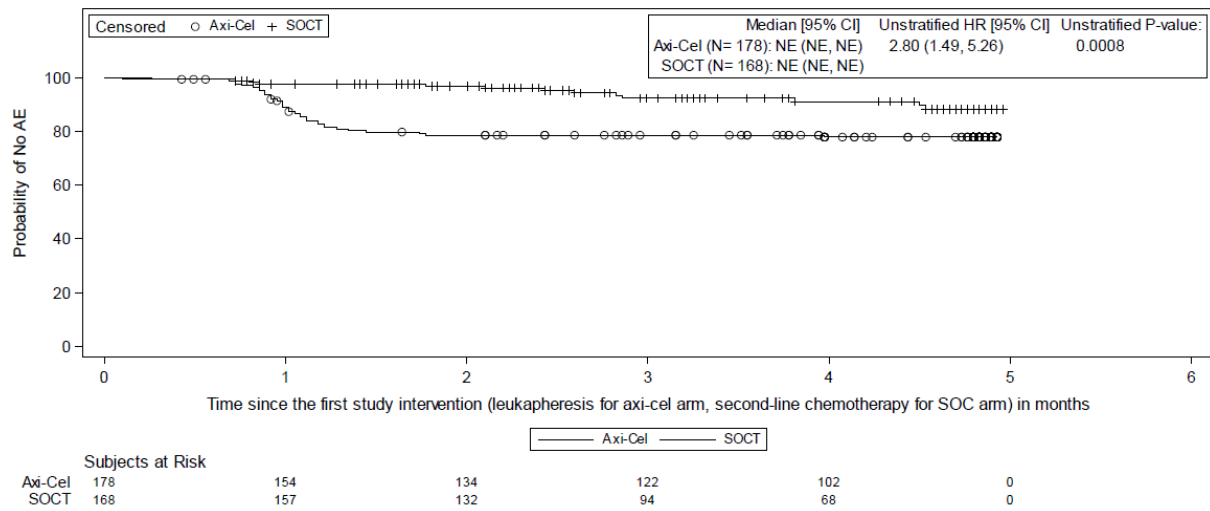


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypoxie (PT, UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

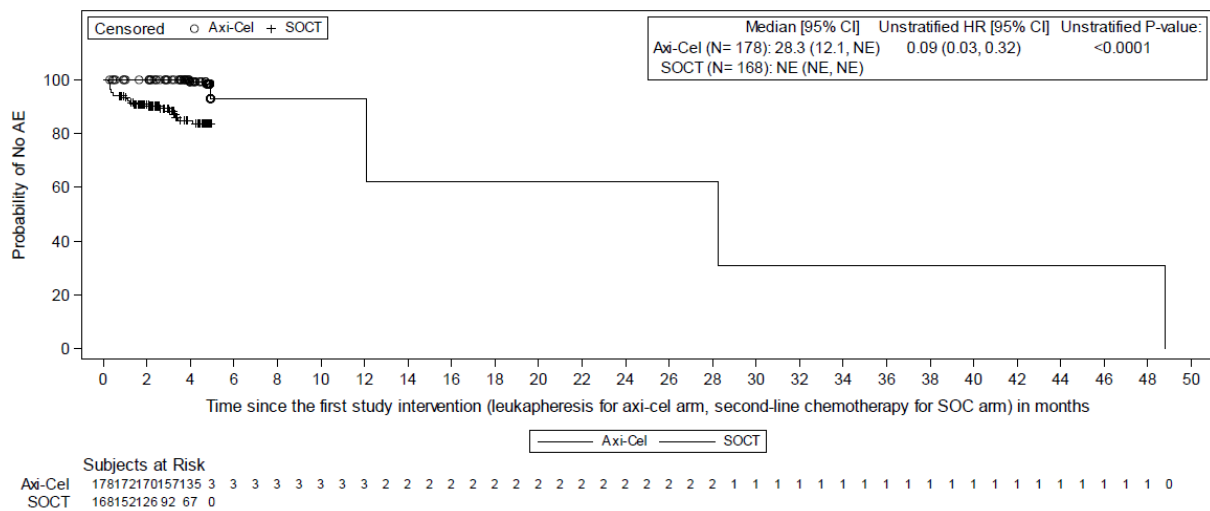


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt febrile Neutropenie (PT, SUEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

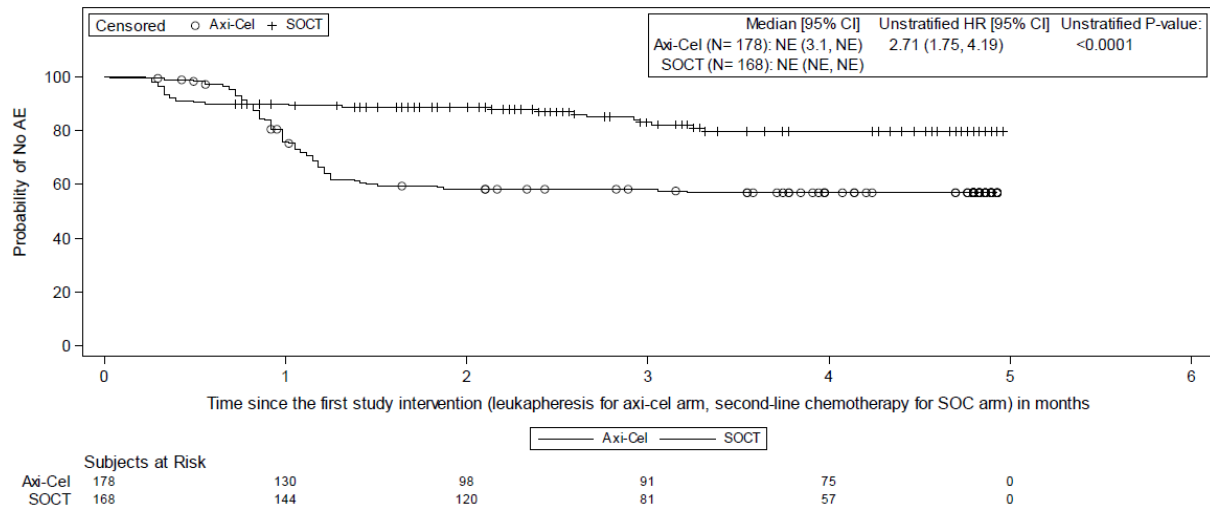


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

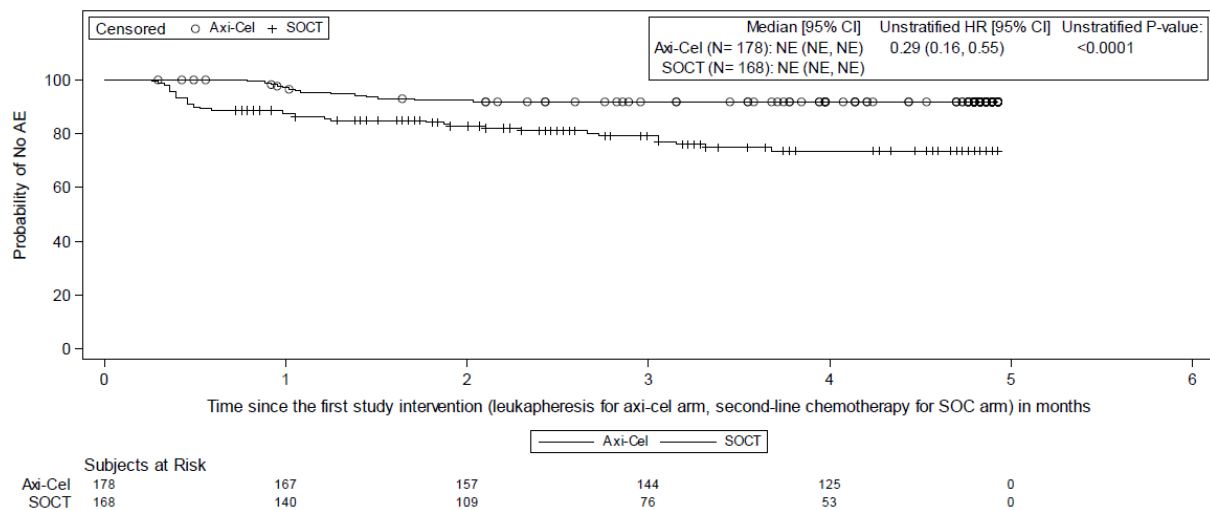


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

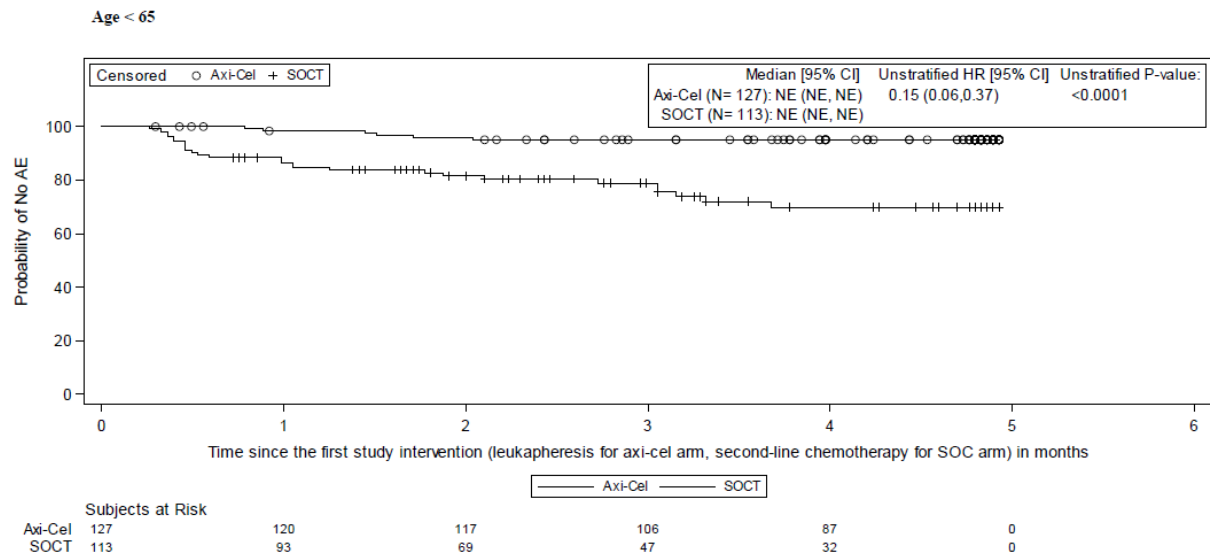


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Subgruppe Alter < 65 Jahre

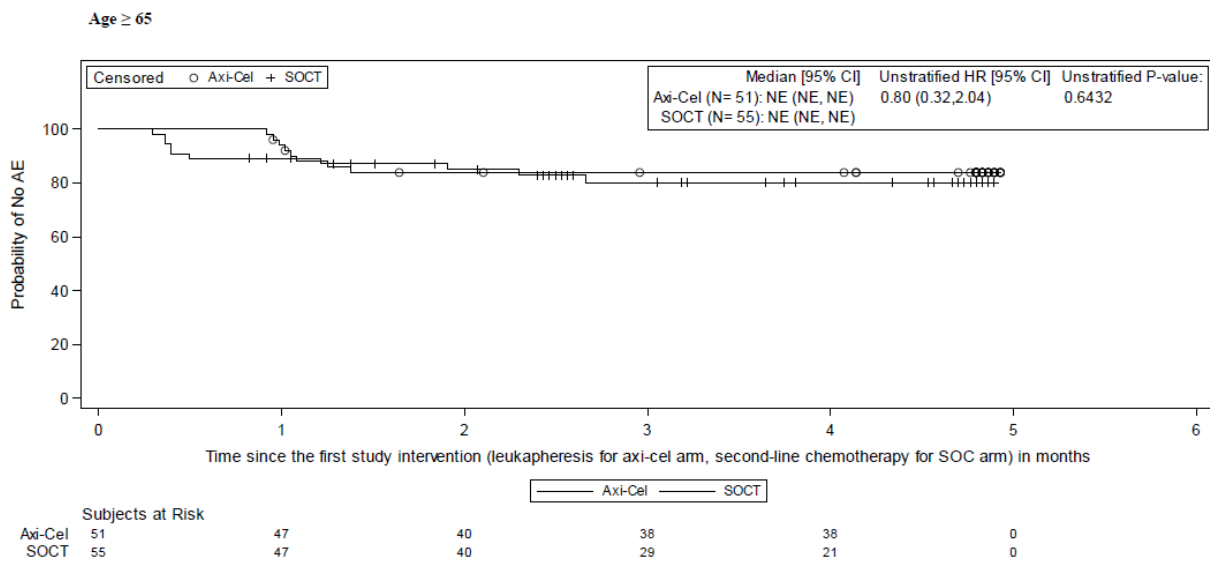


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Subgruppe Alter ≥ 65 Jahre

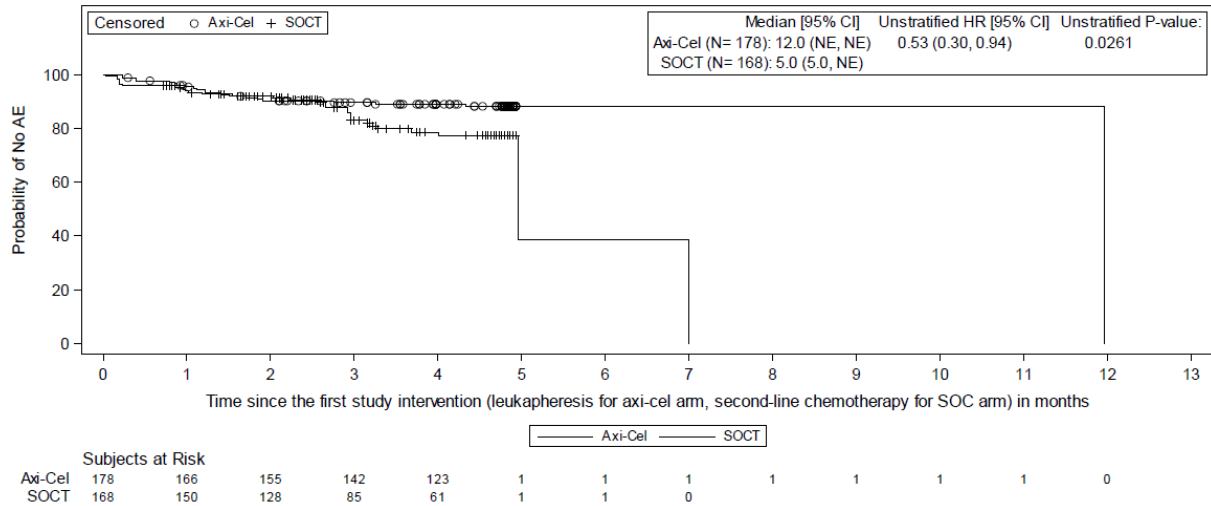


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

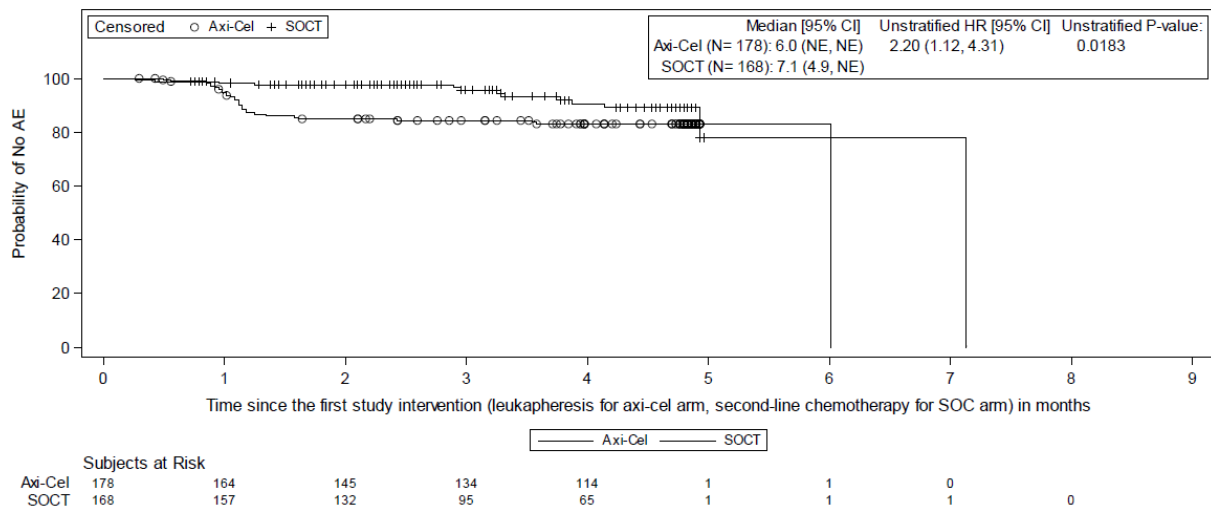


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation



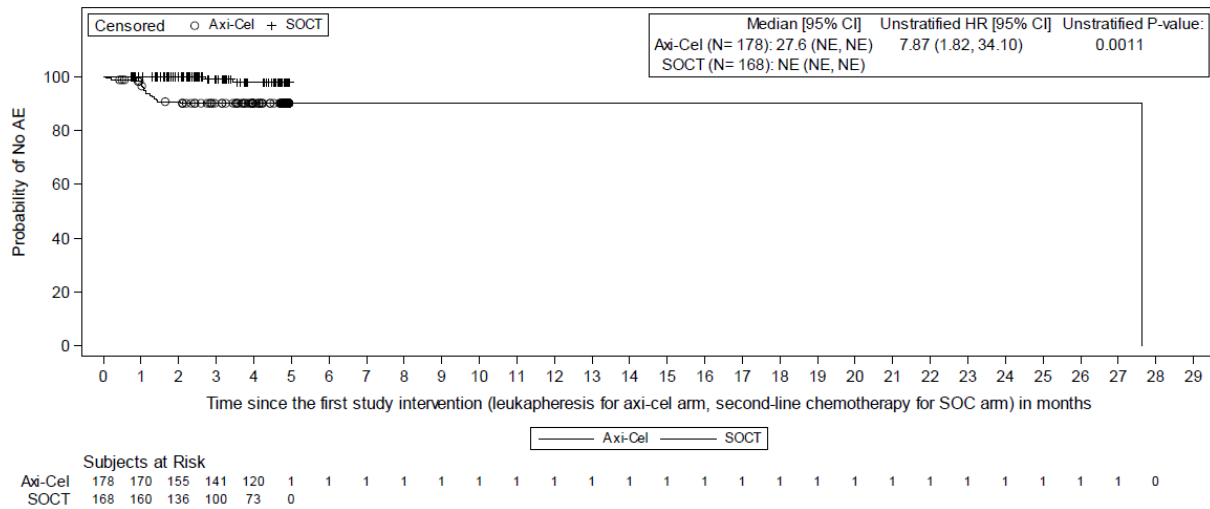


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen (SOC, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

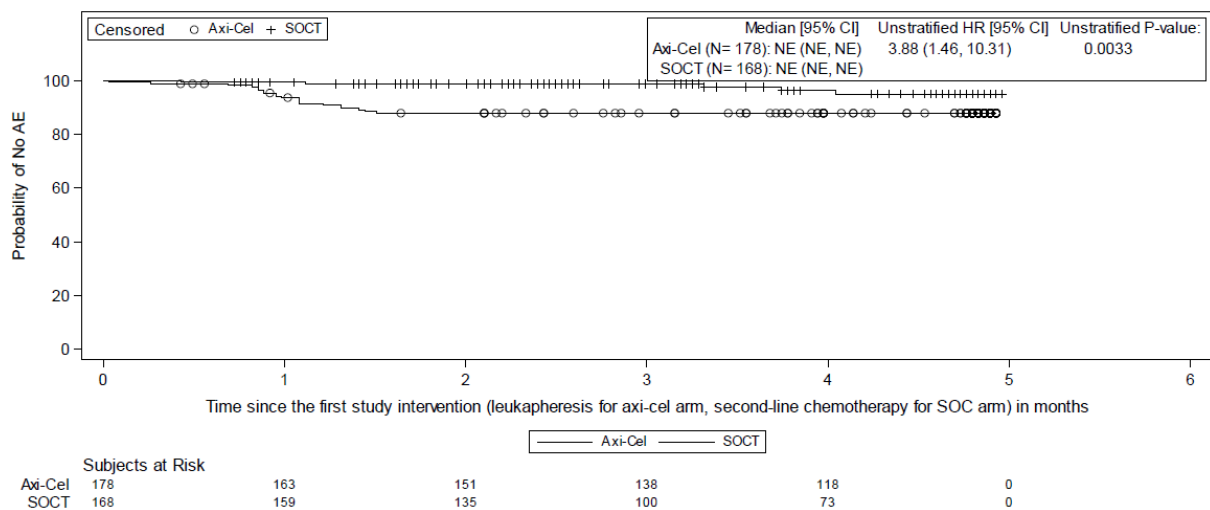


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypotonie (PT, schwere UEs) der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

## I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, / und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 178	Standardtherapie N = 168
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>ZUMA-7</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	178 (100)	168 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	130 (73)	122 (73)
Anämie	80 (45)	91 (54)
Febrile Neutropenie	7 (4)	46 (27)
Neutropenie	77 (43)	29 (17)
Thrombozytopenie	23 (13)	41 (24)
Herzerkrankungen	87 (49)	36 (21)
Sinustachykardie	61 (34)	17 (10)
Tachykardie	17 (10)	10 (6)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5 (3)	18 (11)
Tinnitus	0 (0)	11 (7)
Augenerkrankungen	29 (16)	18 (11)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	151 (85)	143 (85)
Bauch aufgetrieben	9 (5)	11 (7)
Abdominalschmerz	34 (19)	25 (15)
Obstipation	53 (30)	58 (35)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 178	Standardtherapie N = 168
Diarrhö	76 (43)	66 (39)
Mundtrockenheit	18 (10)	8 (5)
Dyspepsie	11 (6)	14 (8)
Übelkeit	96 (54)	116 (69)
Stomatitis	6 (3)	29 (17)
Erbrechen	50 (28)	55 (33)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	165 (93)	125 (74)
Asthenie	18 (10)	16 (10)
Schüttelfrost	48 (27)	14 (8)
Fatigue	89 (50)	87 (52)
Unwohlsein	18 (10)	9 (5)
Schleimhautentzündung	1 (1)	16 (10)
Ödem peripher	29 (16)	28 (17)
Fieber	161 (90)	43 (26)
Leber- und Gallenerkrankungen	19 (11)	3 (2)
Hypertransaminasämie	12 (7)	1 (1)
Erkrankungen des Immunsystems	24 (13)	3 (2)
Hypogammaglobulinämie	22 (12)	1 (1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	98 (55)	55 (33)
Orale Candidose	16 (9)	5 (3)
Pneumonie	16 (9)	8 (5)
Rhinovirusinfektion	11 (6)	2 (1)
Infektion der oberen Atemwege	13 (7)	5 (3)
Infektion des Urogenitaltrakts	11 (6)	3 (2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	23 (13)	33 (20)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (1)	13 (8)
Untersuchungen	117 (66)	96 (57)
Alaninaminotransferase erhöht	37 (21)	16 (10)
Aspartataminotransferase erhöht	29 (16)	15 (9)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13 (7)	14 (8)
Kreatinin im Blut erhöht	12 (7)	15 (9)
C-reaktives Protein erhöht	23 (13)	4 (2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	31 (17)	21 (13)
Neutrophilenzahl erniedrigt	56 (31)	47 (28)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 178	Standardtherapie N = 168
Thrombozytenzahl vermindert	32 (18)	64 (38)
Ferritin im Serum erhöht	16 (9)	0 (0)
Gewicht erniedrigt	11 (6)	7 (4)
Gewicht erhöht	5 (3)	12 (7)
Leukozytenzahl erniedrigt	47 (26)	37 (22)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	131 (74)	93 (55)
Appetit vermindert	53 (30)	42 (25)
Hyperglykämie	33 (19)	17 (10)
Hypalbuminämie	23 (13)	12 (7)
Hypokalzämie	31 (17)	17 (10)
Hypokaliämie	51 (29)	49 (29)
Hypomagnesiämie	23 (13)	34 (20)
Hyponatriämie	25 (14)	8 (5)
Hypophosphatämie	47 (26)	29 (17)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	92 (52)	74 (44)
Arthralgie	21 (12)	14 (8)
Rückenschmerzen	23 (13)	25 (15)
Knochenschmerzen	7 (4)	14 (8)
Muskuläre Schwäche	19 (11)	10 (6)
Myalgie	16 (9)	7 (4)
Schmerz in einer Extremität	17 (10)	10 (6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22 (12)	10 (6)
Erkrankungen des Nervensystems	137 (77)	87 (52)
Aphasie	36 (20)	0 (0)
Schwindelgefühl	40 (22)	21 (13)
Dysgeusie	5 (3)	14 (8)
Enzephalopathie	31 (17)	2 (1)
Kopfschmerzen	83 (47)	43 (26)
Parästhesie	12 (7)	14 (8)
Periphere sensorische Neuropathie	1 (1)	10 (6)
Somnolenz	19 (11)	2 (1)
Tremor	44 (25)	1 (1)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 178	Standardtherapie N = 168
Psychiatrische Erkrankungen	83 (47)	40 (24)
Agitiertheit	11 (6)	2 (1)
Angst	14 (8)	14 (8)
Verwirrtheitszustand	41 (23)	4 (2)
Schlaflosigkeit	34 (19)	26 (15)
Gemütszustand verändert	11 (6)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	41 (23)	41 (24)
Akute Nierenschädigung	16 (9)	21 (13)
Harninkontinenz	13 (7)	5 (3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	105 (59)	72 (43)
Husten	47 (26)	18 (11)
Dyspnoe	25 (14)	20 (12)
Schluckauf	9 (5)	21 (13)
Hypoxie	38 (21)	13 (8)
Schmerzen im Oropharynx	14 (8)	14 (8)
Pleuraerguss	12 (7)	3 (2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	60 (34)	47 (28)
Alopezie	5 (3)	10 (6)
Erythem	12 (7)	3 (2)
Gefäßkrankungen	100 (56)	56 (33)
Hypertonie	16 (9)	15 (9)
Hypotonie	80 (45)	25 (15)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.            b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen            c. Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (definiert als Ereignisse in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 178	Standardtherapie N = 168
<b>SOC<sup>b</sup> PT<sup>b</sup></b>		
<b>ZUMA-7</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	106 (60)	75 (45)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (7)	26 (15)
Febrile Neutropenie	6 (3)	22 (13)
Herzerkrankungen	13 (7)	6 (4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (7)	13 (8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (20)	11 (7)
Fieber	34 (19)	8 (5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (21)	18 (11)
Pneumonie	11 (6)	4 (2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (3)	9 (5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (11)	8 (5)
Erkrankungen des Nervensystems	33 (19)	8 (5)
Aphasie	9 (5)	0 (0)
Enzephalopathie	17 (10)	1 (1)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (6)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (8)	7 (4)
Gefäßerkrankungen	21 (12)	3 (2)
Hypotonie	17 (10)	3 (2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (definiert als Ereignisse in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 178	Standardtherapie N = 168
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>ZUMA-7</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs<sup>c</sup></b>	164 (92)	139 (83)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	111 (62)	106 (63)
Anämie	58 (33)	65 (39)
Febrile Neutropenie	7 (4)	46 (27)
Neutropenie	74 (42)	28 (17)
Thrombozytopenie	14 (8)	37 (22)
Herzerkrankungen	11 (6)	5 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (12)	30 (18)
Übelkeit	5 (3)	9 (5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (17)	13 (8)
Fatigue	12 (7)	4 (2)
Fieber	15 (8)	1 (1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	37 (21)	20 (12)
Pneumonie	11 (6)	4 (2)
Untersuchungen	82 (46)	77 (46)
Lymphozytenzahl erniedrigt	30 (17)	18 (11)
Neutrophilenzahl erniedrigt	53 (30)	47 (28)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (7)	60 (36)
Leukozytenzahl erniedrigt	44 (25)	31 (18)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	60 (34)	40 (24)
Hyperglykämie	10 (6)	5 (3)
Hypokaliämie	14 (8)	11 (7)
Hyponatriämie	12 (7)	4 (2)
Hypophosphatämie	34 (19)	21 (13)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (5)	7 (4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (10)	9 (5)
Erkrankungen des Nervensystems	41 (23)	15 (9)
Aphasie	12 (7)	0 (0)
Enzephalopathie	22 (12)	0 (0)
Synkope	5 (3)	9 (5)
Psychiatrische Erkrankungen	18 (10)	2 (1)
Verwirrtheitszustand	10 (6)	0 (0)

Tabelle 23: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 178	Standardtherapie N = 168
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (16)	15 (9)
Hypoxie	17 (10)	7 (4)
Gefäßerkrankungen	30 (17)	11 (7)
Hypotonie	21 (12)	5 (3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind            b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen            c. Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (definiert als Ereignisse in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschließlich Zysten und Polypen])</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		



Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Standardtherapie

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 178	Standardtherapie N = 168
<b>ZUMA-7</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	4 (2,2)	2 (1,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (0,6)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (0,6)
Stammzellengewinnung aus dem Blut missglückt	0 (0)	1 (0,6)
Untersuchungen	1 (0,6)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (0,6)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,6)	0 (0)
Hyperbilirubinämie	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6)	0 (0)
Apoplektischer Insult	1 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,6)	0 (0)
Dünndarmperforation	1 (0,6)	0 (0)
a. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

**I Anhang D Ergänzend dargestellte Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben**

Tabelle 25: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucl vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucl		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucl vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ZUMA-7</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	180	n. e. [28,6; n. b.] 82 (46)	179	31,1 [17,1; n. b.] 95 (53)	0,73 [0,54; 0,98]; 0,017

HDCT: Hochdosischemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation

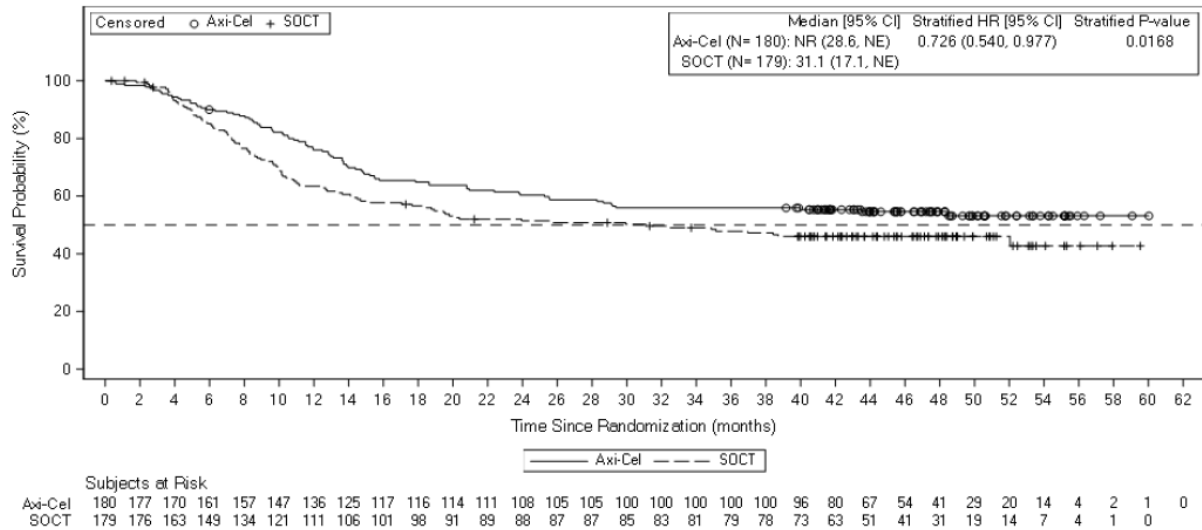


Abbildung 21: Ergänzend dargestellte Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie ZUMA-7, 1. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

## I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*„Yescarta muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt 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.*

### *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.“*

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

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.12
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.13
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.29</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.30</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.13
Tabelle 3: Auswahl der DRGs und Zusatzentgelte durch den pU für die Kostenberechnung der Stammzelltransplantation .....	II.19
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.24

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CAR	chimärer Antigenrezeptor
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
HIV	humane Immundefizienzvirus
i. v.	intravenös
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Lymphozytendepletion
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
R-DHAP	Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin
R-GDP	Rituximab in Kombination mit Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin
R-ICE	Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
ZE	Zusatzentgelt
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten



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

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

Die vorliegende Bewertung bezieht sich aufgrund der abgelaufenen Befristung [2] ausschließlich auf Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt.

Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten mit chemorefraktärer Erkrankung oder mit einem Rezidiv innerhalb von 1 Jahr nach der Erstlinientherapie ein hoher Bedarf an wirkungsvollen Therapien bestehe, da diese eine schlechte Prognose aufwiesen. Der therapeutische Bedarf bestehe vor allem vor dem Hintergrund, dass viele Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nicht auf die Induktionschemotherapie ansprechen und demnach nur ein geringer Anteil Zugang zu einer Stammzelltransplantation erhalte.

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

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl) <sup>a</sup>
1	Inzidenz DLBCL inkl. HGBL (ICD-10 C83.3) in Deutschland im Jahr 2024	–	9460
2	Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie	100 %	9460
3	Patientinnen und Patienten, die nach Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind	30 %–45 %	2838–4257
4	Berücksichtigung des Gesamtüberlebens	80,8 %–82,7 %	2293–3521
5	Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie	75 %	1720–2640
6	Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie geeignet ist	60,5 %	1040–1597
7	GKV-Anteil	87,3 %	908–1394

a. Angaben des pU  
 DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL inkl. HGBL im Jahr 2024

Der pU greift zunächst auf die Inzidenzberechnung eines früheren Verfahrens zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Modul 3 B) aus dem Jahr 2023 zurück, der ebenfalls für das DLBCL und HGBL (neben weiteren Entitäten) in der zu bewertenden Indikation zugelassen ist [3]. Dort wurden unter anderem die Fallzahlen der Neuerkrankungen zu der Codierung C83.3 (DLBCL) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Diagnosejahre 2012 bis 2017 zugrunde gelegt, welche durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut auf Anfrage zur Verfügung gestellt wurden [3]. Zudem gibt der pU an, dass er davon ausgeht, dass das HGBL bereits in den Daten zum DLBCL inkludiert ist. Basierend auf den zur Verfügung gestellten Fallzahlen auf Grundlage der Diagnosejahre 2012 bis 2017 entnimmt der pU dem Dossier zu Lisocabtagen maraleucel außerdem eine dort berechnete mittlere jährliche Steigerungsrate von 5,06 % für das DLBCL, auf deren Grundlage – ausgehend von den Fallzahlen im Jahr 2017 – eine Fallzahl von 9460 Neuerkrankungen an DLBCL für das Jahr 2024 ausgewiesen wurde [3].

### Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie

Der pU trifft für diesen Schritt die Annahme, dass sämtliche Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 eine Erstlinientherapie erhalten.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten, die nach Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind**

Auf Grundlage verschiedener Quellen geht der pU davon aus, dass 30 % bis 45 % ein Rezidiv oder einen Progress nach einer Erstlinientherapie mit Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) erleiden [4-6] bzw. 55 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 nach einer Behandlung mit R-CHOP geheilt sind [7,8]. Dieses Regime werde standardmäßig in der Erstlinientherapie für das DLBCL eingesetzt [9-11].

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 30 % bis 45 % auf die Anzahlen aus Schritt 2. Daraus resultiert eine Spanne von 2838 bis 4257 Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv oder refraktärer Erkrankung nach einer Erstlinientherapie.

### **Schritt 4: Berücksichtigung des Gesamtüberlebens**

Um die Sterblichkeit während bzw. nach der Erstlinientherapie und vor Beginn einer Zweitlinientherapie zu berücksichtigen, zieht der pU näherungsweise das Gesamtüberleben aus einer Studie von Cunningham et al. [12] zur Dosisintensivierung von R-CHOP mit insgesamt 1080 zuvor unbehandelten Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Alter von 19 bis 88 Jahren heran. In den beiden Studienarmen mit unterschiedlichen R-CHOP-Behandlungsschemata betrug das Gesamtüberleben nach 2 Jahren 80,8 % bzw. 82,7 %.

Durch Multiplikation dieser Überlebensraten mit den Anzahlen aus Schritt 3 berechnet der pU eine Spanne von 2293 bis 3521 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder gegenüber dieser refraktär sind, verweist der pU auf eine Übersichtsarbeit von Westin und Sehn zum Einsatz chimärer Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen als Zweitlinientherapie für das DLBCL [13]. Darin findet sich unter anderem ein Therapiealgorithmus für die Zweitlinientherapie, in welchem für Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung oder Rezidiv innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie ein Anteilswert von ca. 75 % genannt wird. Die restlichen 25 % weisen laut Therapiealgorithmus eine refraktäre Erkrankung oder ein Rezidiv nach Abschluss der Erstlinientherapie in einer Zeitdauer von mehr als 1 Jahr auf.

Unter Annahme dieses Anteilswerts ermittelt der pU eine Spanne von 1720 bis 2640 Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie geeignet ist**

Um zwischen den Patientinnen und Patienten unterscheiden zu können, für die eine Hochdosistherapie geeignet ist, greift der pU auf eine Routinedatenanalyse zu stationären Abrechnungsdaten zurück, welche als Abstract im Vorfeld eines Kongresses eingereicht wurde [14]. Das Ziel der darin aufgeführten Analyse ist den Anteil derjenigen Fälle zu bestimmen, für die eine Stammzelltransplantation infrage kommt. Dem Abstract ist zu entnehmen, dass für die vorgenommene Analyse stationäre Abrechnungsdaten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) verwendet wurden, welche alle stationären Fälle aus dem Jahr 2023 umfassen [14].

#### ***Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die nach der Erstlinientherapie nicht geheilt sind***

Gemäß Abstract wurden zunächst alle stationären Fälle identifiziert, bei denen die Hauptdiagnose C83.3 (DLBCL) codiert wurde. Für das Jahr 2023 wurden insgesamt 31 678 Fälle mit DLBCL ermittelt. Im Anschluss wurde die Anzahl derjenigen Fälle geschätzt, bei denen keine Heilung nach einer Erstlinientherapie erreicht wurde. Dafür geht die Analyse von einer Anteilsspanne von 30 % bis 40 % aus, die dem Abstract zufolge aus der Annahme einer Heilungsrate von 60 % bis 70 % nach einer Erstlinientherapie resultiert. Unter jener Annahme ergibt sich in der Analyse eine Anzahl von 9503 bis 12 671 Fällen, für die potenziell eine Zweitlinientherapie infrage kommt [14].

#### ***Patientinnen und Patienten mit einer Salvage-Immunchemotherapie***

In dem Abstract wird dargelegt, dass Patientinnen und Patienten, die transplantationsfähig sind, entweder eine Salvage-Immunchemotherapie (Chemotherapie-Kombinationen Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid [R-ICE] oder Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin [R-DHAP] oder Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin [R-GDP]) gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation erhalten oder stattdessen eine CAR-T-Zelltherapie erhalten. Zur Identifikation von Patientinnen und Patienten, die in der Zweitlinientherapie transplantationsfähig sind, wurde nach Angabe des Abstracts eine Kombination aus mehreren Operationen- und Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes zugrunde gelegt, die die Regime einer Salvage-Immunchemotherapie (R-ICE, R-DHAP, R-GDP) abbilden sollen. Demnach wurde der OPS-Code 8-547.0 („Andere Immuntherapie: mit nicht modifizierten Antikörpern“) mit den folgenden Codierungen kombiniert:

- 8-542.11 („Nicht komplexe Chemotherapie, 1 Tag, 1 Substanz“)
- 8-542.12 („Nicht komplexe Chemotherapie, 1 Tag, 2 Substanzen“)
- 8-543.22 („Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie, 2 Tage, 2 Substanzen“)
- 8-544 („Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie“)

Auf Basis der Angaben des Abstracts [14] ergibt sich durch die Kombination der verschiedenen OPS-Codes eine Anzahl von 6580 Fällen mit einer Salvage-Immunchemotherapie. In Relation zur oben genannten Fallzahl, für die potenziell eine Zweitlinientherapie infrage kommt ergibt sich ein Anteil von 52 % bzw. 69 % der Erkrankten, für die sich eine Transplantation eignet. Der pU bildet aus der Anteilsspanne den Mittelwert von 60,5 % und geht davon aus, dass damit diejenigen Patientinnen und Patienten abgebildet werden, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt.

Wird der Anteil von 60,5 % auf die Spanne in Schritt 5 übertragen, so ergibt sich eine Anzahl von 1040 bis 1597 Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie geeignet ist.

### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Im letzten Schritt veranschlagt der pU einen berechneten GKV-Anteil von 87,3 % [15,16]. Hieraus ermittelt er eine Anzahl von 908 bis 1394 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

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

Eine Einschränkung der Zielpopulation auf Erwachsene nimmt der pU in seiner Berechnung nicht vor. Die Auswirkung davon ist jedoch als gering einzustufen, da das DLBCL (C83.3 gemäß ICD-10) vorwiegend im höheren Lebensalter diagnostiziert wird (siehe z. B. Datenbankabfrage beim Krebsregister Nordrhein-Westfalen zu den Neuerkrankungen differenziert nach 4-stelligen ICD-10-Codierungen und Altersgruppen [17]).

#### **Zu Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL inkl. HGBL im Jahr 2024**

Die vom pU ermittelte jährliche Inzidenz des DLBCL ist potenziell überschätzt. Der pU greift im Rahmen seiner Inzidenzbestimmung auf Angaben des Dossiers zum Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2023 zurück [3], in welchem in der zugehörigen Dossierbewertung bereits darauf hingewiesen wurde, dass eine zunehmend differenzierte Diagnose und Codierung in den letzten Jahren zu einer unverhältnismäßig hohen Steigerung der Inzidenz geführt haben könnte [18]. Folglich kann die durch den pU aus dem damaligen Dossier entnommene mittlere Steigerungsrate potenziell zu einer Überschätzung der Anzahl der Neuerkrankungen führen.

Der pU nimmt an, dass die Patientinnen und Patienten mit HGBL, für die ebenfalls eine Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel infrage kommt [1], über den ICD-10-Code C83.3

inkludiert sind. Wie bereits in früheren Verfahren zum DLBCL und HGBl thematisiert wurde [18,19] ist einerseits nicht auszuschließen, dass ein Teil der zu berücksichtigenden HGBl unter der ICD-10-Codierung C83.3 erfasst wurden. Andererseits wurden in der Revision der 4. Auflage 2016 der Klassifikation lymphatischer Neoplasien der World Health Organization (WHO) das HGBl mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangement als neue provisorische Entität eingeführt [20]. Auch in der 5. Auflage 2022 ebenjener Klassifikation findet sich eine eigenständige Kategorie (DLBCL / HGBl mit MYC und BCL2-Rearrangements) für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten [21]. Vor diesem Hintergrund bleibt letztlich unklar, inwiefern Patientinnen und Patienten mit HGBl von der ICD-10-Codierung C83.3 miterfasst werden.

### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie**

Der pU nimmt für die Erstlinientherapie eine Therapierate von 100 % an.

Im Dossier zu dem Verfahren zu Polatuzumab Vedotin aus dem Jahr 2023, welches zugelassen ist für Erwachsene mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, für die eine hämatologische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt [22], wurde für Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie beginnen, eine Therapierate von 90 % als Untergrenze angesetzt [23,24]. Dieser Anteil basiert jedoch ausschließlich auf den Ergebnissen einer Umfrage bei Ärztinnen und Ärzten aus verschiedenen westeuropäischen Ländern in den Jahren 2018 und 2019, die von Kantar Health (CancerMPact Treatment Architecture) durchgeführt wurde [25] und es ist anzumerken, dass im Rahmen der Dossierbewertung zu Polatuzumab Vedotin der Anteil insgesamt als mit Unsicherheit behaftet bewertet wurde [24].

### **Zu den Schritten 3 und 4: Patientinnen und Patienten die nach Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und Berücksichtigung des Gesamtüberlebens**

Die vom pU angesetzte Anteilsspanne (30 % bis 45 %) für Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder deren Erkrankung gegenüber dieser Therapie refraktär ist, liegt in der Größenordnung der Angaben aus früheren Verfahren [18,26].

Die zugrunde gelegte Spanne ist mit Unsicherheit behaftet, da es unklar ist, auf welchen konkreten Daten die Anteilsangaben aus den verwendeten Quellen [4-8] beruhen. Infolgedessen ist auch fraglich, ob der Einbezug des Gesamtüberlebens in Schritt 4 sinnvoll ist, da dieses bereits in die Anteile in Schritt 3 eingeflossen sein könnte.

### **Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 1 Jahr nach Abschluss der Erstlinientherapie**

Aus der vom pU vorgelegten Publikation [13] geht nicht hervor, auf welcher Datengrundlage die entsprechenden Anteilswerten zum Therapiealgorithmus für die Zweitlinientherapie zurückgehen. Dies führt zu Unsicherheit.

### **Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie geeignet ist**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie geeignet ist, zieht der pU eine Analyse [14] heran, in der versucht wird, sich diesem Anteil über den Erhalt der Salvage-Immunochemotherapien R-ICE, R-DHAP und R-GDP (identifiziert über ausgewählte ICD-Codes) anzunähern, die einer Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation vorgeschaltet sind. Das Vorgehen in der Analyse lässt sich mithilfe des Abstracts weitgehend nachvollziehen. Aus eigenen Auswertungen auf Grundlage des InEK-Datenbrowsers [27] geht hervor, dass sich die Analyse [14] auf die unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 stützt. Ferner lässt sich feststellen, dass bei den mittels ICD-10-Code C83.3 identifizierten Fällen der OPS-Code 8-547.0 jeweils mit den 4 anderen OPS-Codes verknüpft wurde. Die jeweils auf diese Weise im InEK-Datenbrowser [27] identifizierten Fallzahlen ergeben in Summe die im Abstract genannte Anzahl von 6580 DLBCL-Fällen mit einer Salvage-Immunochemotherapie.

Der vom pU aus der Analyse abgeleitete Anteilswert in Höhe von 60,5 % ist unsicher. Zunächst finden aufgrund der Daten aus dem stationären Bereich ambulant behandelte Patientinnen und Patienten keine Berücksichtigung. Außerdem werden in der Anteilsgewinnung, wie auch im Abstract thematisiert wird [14], Patientinnen und Patienten aus verschiedenen Therapielinien eingeschlossen, sodass die Übertragbarkeit auf die hier vorliegende Therapie-situation (Zweitlinie) fraglich ist. Eigene Auswertungen auf Basis des InEK-Datenbrowsers [27] zeigen außerdem, dass sich unter den identifizierten 6580 Fällen auch Patientinnen und Patienten befinden, die eine Therapie mit Polatumumab Vedotin (OPS 6-00c.c) erhalten haben, welches in Kombination mit bestimmten Immunochemotherapien bei Erwachsenen mit unbehandeltem DLBCL angezeigt ist oder bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL, die – im Gegensatz zur Patientenpopulation der vorliegenden Bewertung – nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen [22]. Darüber hinaus besteht Unsicherheit im Hinblick auf den Anteil von 30 % bis 40 %, der in der Analyse [14] für die Schätzung der Population eingesetzt wird, zu der die Fallzahl von 6580 in Relation gesetzt wird. Ein Anteil in dieser Größenordnung wurde zwar schon häufiger in den Berechnungen der Patientenzahlen zu DLBCL bzw. HGBl veranschlagt (siehe z. B. oben Schritt 3 oder im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2023 [18]). Allerdings wurde in diesen Fällen aufgrund unklarer Datengrundlage von Unsicherheit ausgegangen (siehe z. B. Kommentierung zu Schritt 3 und [18]). Im vom pU vorgelegten Abstract [14] finden sich keine Referenzen zu der Anteilsspanne.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Für die vorliegende zu betrachtende Patientenpopulation mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinientherapie stehen 2 frühere Verfahren aus dem Jahr 2023 zur Verfügung, zum einen das Vorgängerverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel mit Ablauf der Befristung [19,28] sowie zum anderen das Verfahren zu Lisocabtagen

maraleucel [3,18]. Die Einordnung der Patientenzahlen des vorliegenden Verfahrens wird auf Basis der Zahlen des Beschlusses zu Axicabtagen-Ciloleucel [2,29] vorgenommen, welche sich wiederum auf die Herleitung der Zielpopulation aus dem Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel bezieht [2,18]. In der Bewertung zu Lisocabtagen maraleucel wurde zunächst auf Grundlage der Angaben des Herstellers für die GKV-Zielpopulation eine Spanne von 1605 bis 2260 Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBl ausgewiesen, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [18]. Im Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel wurde nachfolgend ein Anteilswert von 50 % für diejenigen Patientinnen und Patienten zugrunde gelegt, für die eine Hochdosistherapie geeignet ist, sodass letztlich ca. 800 bis 1130 Patientinnen und Patienten für die GKV-Zielpopulation ausgewiesen wurden [2,29]. Diese Angabe, die als unsicher bezeichnet wurde [2], liegt niedriger als die im vorliegenden Dossier ermittelte Spanne von 908 bis 1394 Patientinnen und Patienten.

Die wesentlichen Unterschiede zwischen den Anzahlen aus den beiden Verfahren ergeben sich aus

- einer niedrigeren Inzidenzschätzung im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel (8571 Patientinnen und Patienten vs. 9460 im vorliegenden Dossier),
- der Berücksichtigung des Gesamtüberlebens in Schritt 4 der vorliegenden Berechnung, die im Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel nicht stattfand und
- ein höherer veranschlagter Anteilswert in Schritt 6 für diejenigen Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie geeignet ist (50 % vs. 60,5 % im vorliegenden Dossier).

Angesichts der potenziellen Überschätzung der Inzidenz in Schritt 1 und der beschriebenen Unsicherheit des Anteilswert zur Eignung einer Hochdosistherapie in Schritt 6 ist die Spanne von 908 bis 1394 Patientinnen und Patienten im vorliegenden Verfahren gegenüber den Beschlusszahlen zur Vorgängerbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht zu bevorzugen [29].

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.



### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Grundlage der in Schritt 1 zugrunde gelegten jährlichen Steigerungsrate der DLBCL-Neuerkrankungen (siehe hierzu Abschnitt II 1.3.1) geht der pU von einem Anstieg der Inzidenz für die ICD-10-Codierung C83.3 (DLBCL) von 9460 Neuerkrankungen im Jahr 2024 auf 12 109 Neuerkrankungen im Jahr 2029 aus.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	908–1394	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unsicher.
<p>a. Angaben des pU            b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Die vorliegende Bewertung bezieht sich aufgrund der abgelaufenen Befristung [2] ausschließlich auf die Angaben des pU zu den Kosten bezogen auf Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen:

- R-GDP
- R-ICE
- R-DHAP

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer (autoSZT) oder allogener (alloSZT) Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.

In der hier zu betrachtenden Therapielinie kommt eine alloSZT bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war.

Bei R-GDP, R-ICE und R-DHAP handelt es sich um Induktionstherapien, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Dementsprechend stellt der Einsatz dieser Therapieregime eine zulassungsüberschreitende Anwendung dar. Der pU stützt sich für seine Kostenberechnung hinsichtlich des Regimes R-GDP auf eine Publikation von Crump et al. [30] sowie hinsichtlich der Regime R-ICE und R-DHAP auf eine Publikation zur CORAL-Studie von Gisselbrecht et al. [5] welche ebenfalls durch den G-BA in den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Axicabtagen-Ciloleucel [2] hinzugezogen wurden. Sowohl die Publikation von Crump et al. [30] als auch die CORAL-Studie [31] werden zudem in der S3-Leitlinie zum DLBCL der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erwähnt [10]. Für die vorliegende Bewertung werden die Angaben des pU mit den Publikationen von Crump et al. [30] und Gisselbrecht et al. [5] sowie mit der deutschen Leitlinie abgeglichen [10].

## II 2.1 Behandlungsdauer

### Zu bewertende Therapie

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Behandlungsdauer der Induktionschemotherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie stützt sich der pU auf die S3-Leitlinie [10] und geht von einer Anzahl von 3 Zyklen aus. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der S3-Leitlinie 2 bis 3 Zyklen empfohlen werden. Bei einer Berechnung auf Basis von 2 Zyklen ergibt sich eine entsprechend kürzere Behandlungsdauer. Zudem setzt der pU für die Induktionschemotherapien R-DHAP und R-ICE eine 1-malige Gabe von Rituximab am Tag vor dem 1. Zyklus an. Er beschreibt diese für R-DHAP als optional und setzt sie in seiner Berechnung durchgängig für R-DHAP und R-ICE an. Das Ansetzen dieser zusätzlichen Gabe für R-DHAP und R-ICE ist vor dem Hintergrund nachvollziehbar, dass sie sich der Publikation von Gisselbrecht et al. [5] entnehmen lässt. Der Studie von Crump et al. hingegen [30] ist eine zusätzliche Gabe von Rituximab für R-DHAP nicht zu entnehmen.

Für alle 3 Induktionschemotherapien geht der pU entsprechend der Angaben in den Publikationen von Gisselbrecht et al. und Crump et al. jeweils von einem 21-tägigen Zyklus aus [5,30]. Dies ist nachvollziehbar.

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

## II 2.2 Verbrauch

### Zu bewertende Therapie

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der Verbrauch der vom pU dargestellten jeweiligen Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie – mit Ausnahme von Dexamethason und Carboplatin – richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [32] zugrunde. Die Körperoberfläche ermittelt er mithilfe der DuBois-Formel (Ergebnis: 1,91 m<sup>2</sup>).

### **R-GDP**

Für Rituximab intravenös (i. v.) setzt der pU einen Verbrauch von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines jeden Zyklus an. Für Dexamethason setzt der pU eine Dosis von 40 mg oral an den Tagen 1 bis 4 je Zyklus an. Für Gemcitabin (i. v.) setzt der pU einen Verbrauch von 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1 und 8 je Zyklus an. Für Cisplatin (i. v.) setzt der pU einen Verbrauch von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 je Zyklus an. Dies ist anhand der oben genannten Quelle nachvollziehbar [30].

### **R-ICE**

Für Rituximab (i. v.) setzt der pU einen Verbrauch von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Gabe an. Für Ifosfamid (i. v.) setzt der pU einen Verbrauch von 5000 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 2 je Zyklus an. Für Carboplatin (i. v.) berechnet der pU – in Übereinstimmung mit der herangezogenen Quelle [5] ausgehend von einer Ziel-Area Under the Curve von 5 – einen Verbrauch von 703 mg (Angabe ohne Verwurf) jeweils an Tag 2 pro Zyklus. Er macht keine Angaben dazu, welche Annahmen er zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate getroffen hat. Ausgehend von der Calvert-Formel und den durchschnittlichen Annahmen zum Alter, Körpergewicht und der mittleren Norm-Serumkreatininkonzentration aus einem früheren Verfahren zu Nivolumab in einem anderen Erkrankungsgebiet [33] ergibt sich unter Einbezug der Abschätzung der Nierenfunktion mit der Cockcroft-Gault-Formel ein Verbrauch (Mittelwert für Frauen und Männer), welcher nahe an den Angaben des pU liegt (700,7 mg). Unter Berücksichtigung von Verwurf ergibt sich ausgehend von beiden unterschiedlichen Angaben ein Verbrauch von 750 mg pro Gabe. Für Etoposid (i. v.) gibt der pU einen Verbrauch von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an den Tagen 1 bis 3 je Zyklus an. Dies ist anhand der oben genannten Quelle nachvollziehbar [5].

### **R-DHAP**

Für Rituximab (i. v.) setzt der pU einen Verbrauch von 375 mg/m<sup>2</sup> KOF pro Gabe an. Für Dexamethason setzt der pU eine Dosis (i. v.) von 40 mg an den Tagen 1 bis 4 je Zyklus an. Für Cytarabin (i. v.) gibt der pU einen Verbrauch einer 2-maligen Gabe von je 2000 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 2 je Zyklus an. Für Cisplatin (i. v.) setzt der pU einen Verbrauch von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 je Zyklus an. Dies ist anhand der oben genannten Quellen nachvollziehbar [5,30]. Es ist darauf hinzuweisen, dass in der Publikation von Gisselbrecht et al. [5] keine Verabreichungsform für Dexamethason genannt wird, sodass dieser nicht zu entnehmen ist, ob eine orale Gabe erfolgt. Abweichend lässt sich der Publikation von Crump et al. für R-DHAP eine orale Gabe entnehmen [30].

## II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zu bewertende Therapie

Für Axicabtagen-Ciloleucel entspricht der vom pU angegebene Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2024. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2024 des InEK [34] die Leistung „Gabe von chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten hat, sodass für das Jahr 2024 ein krankenspezifisches NUB-Entgelt für die Kosten von Axicabtagen-Ciloleucel vereinbart werden kann.

Der pU geht davon aus, dass Axicabtagen-Ciloleucel in einem Krankenhaus verabreicht wird und stellt demzufolge Kosten für den stationären Bereich dar. Dazu zieht er die Fallpauschale (Diagnosis Related Group [DRG]) R61H „Lymphom und nicht akute Leukämie ohne bestimmte komplizierende Faktoren, ohne äußerst schwere CC, ohne komplexe Diagnose, ohne komplizierende Prozedur, Alter > 15 Jahre“ gemäß des Fallpauschalenkatalogs Version 2024 [35] hinzu.

Den DRG-Erlös berechnet der pU mittels der Formel (Bundesbasisfallwert 2024 × DRG-Bewertungsrelation) + (Pflegeentgeltwert × Pflegebewertungsrelation pro Tag × mittlere Verweildauer) anhand der zugehörigen Angaben aus dem Fallpauschalenkatalog Version 2024 des InEK [35]. Der Bundesbasisfallwert sowie der Pflegeentgeltwert aus dem Jahr 2024 betragen 4210,59 € [36] bzw. 250,00 € [37]. Die Kosten für die DRG weichen geringfügig ab, da der pU eine abweichende Pflegeerlösbewertungsrelation hinzuzieht (0,7749 statt 0,8343). Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden und der Verweildauer können sich unterschiedliche Schweregrade der DRG innerhalb der Basis-DRG ergeben, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und folglich zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen.

Zudem setzt der pU das Zusatzentgelt (ZE) ZE162 (Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten) an, für welches er ebenfalls auf den Fallpauschalenkatalog zurückgreift [35]. Dieses ZE ist ab einer Mindestverweildauer von 5 Belegungstagen in Verbindung mit der DRG R61H abrechenbar.

Zudem setzt der pU das ZE2024-220 (Zusatzaufwand bei Behandlung mit Gabe von CAR-T-Zellen) an und legt hierfür das vereinbarte Entgelt mit der Charité Berlin vor [38]. Es ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei diesem ZE gemäß Anlage 4 des Fallpauschalenkatalogs um ein krankenspezifisches Entgelt handelt, das folglich davon abweichen kann.

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***R-GDP, R-ICE und R-DHAP***

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cytarabin, Gemcitabin, Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid geben ebenfalls korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2024 wieder.

Auf die folgenden Aspekte ist jedoch hinzuweisen: für die Induktionschemotherapie R-GDP berechnet der pU für Rituximab (Wirkstärke 100 mg) sowie Dexamethason (Wirkstärke 40 mg, orale Gabe) die Kosten einheits- bzw. tablettengenau und berücksichtigt nicht den Verwurf, der aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer entsteht (siehe Abschnitt II 2.1). Es ist darauf hinzuweisen, dass für Dexamethason unter Berücksichtigung von Verwurf ein zweckmäßigeres und wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung steht. Zudem veranschlagt der pU für Dexamethason (Wirkstärke 40 mg, orale Gabe) einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht. Für Cisplatin in der Wirkstärke 50 mg entstehen höhere Kosten als vom pU veranschlagt, da der pU nicht ausschließlich Präparate des gleichen Herstellers kombiniert.

Für die Induktionschemotherapie R-DHAP ist zudem darauf hinzuweisen, dass eine orale Verabreichung von Dexamethason eine wirtschaftlichere Alternative darstellt.

### ***Hochdosistherapie gefolgt von autologer oder allogener Stammzelltransplantation***

Die DRGs und Zusatzentgelte, die der pU in der Kostenberechnung der Stammzelltransplantation einbezieht, sind in der folgenden Tabelle 3 enthalten.

Tabelle 3: Auswahl der DRGs und Zusatzentgelte durch den pU für die Kostenberechnung der Stammzelltransplantation

Bestandteile der Therapie	autoSZT <sup>a</sup>	alloSZT <sup>a</sup>
Stammzell-entnahme	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DRG A42A</b> „Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter &gt; 15 Jahre“</li> <li>▪ <b>ZE163</b> „Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (DRG-Tabelle 2)“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DRG Z42Z<sup>b</sup></b> „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ (Untergrenze)</li> <li>▪ <b>ZE2024-35.03<sup>b</sup></b> „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: außereuropäisches Ausland“ (Obergrenze)</li> </ul>
Stammzell-transfusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DRG A15C</b> „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter &gt; 17 Jahre, ohne bestimmte Entnahme oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung &gt; 392 / 368 / 368 Aufwandspunkte“</li> <li>▪ <b>ZE162</b> „Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (DRG-Tabelle 1)“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DRG A04E</b> „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom“</li> <li>▪ <b>ZE163</b> „Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (DRG-Tabelle 2)“</li> <li>▪ <b>DRG R61G</b> „Lymphom und nicht akute Leukämie oh. best. kompliz. Faktoren, oh. äuß. schw. CC, Alter &lt; 16 J. od. mit kompl. Diag. od. kompliz. Prozedur, Alter &gt; 15 J., oh. best. Lymphom m. best. Chemoth., oh. kompl. Diagnose, oh. and. Komplbeh. b. isolat.pfl. Erregern“</li> </ul>
<p>a. Für die Berechnung bzw. Bestimmung der Entgelte zieht der pU, die Angaben aus dem Fallpauschalenkatalog Version 2024 des InEK [35] heran, mit Ausnahme bei den Entgelten für die Stammzellentnahme bei der alloSZT.</p> <p>b. Für die Kosten greift der pU auf das mit der Charité Berlin [38] krankenhausindividuell vereinbarte Entgelt zurück (Stand laut pU: 01.01.2024).</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CC: Komplikationen oder Komorbiditäten; DRG: Diagnosis Related Group; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZE: Zusatzentgelt</p>		

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

- autoSZT:
  - Summe der Erlöse aus den DRGs A42A (kombiniert mit ZE163) und A15C (kombiniert mit ZE162): 41 182,35 €
  
- alloSZT:
  - Untergrenze (bestehend aus der Summe der Erlöse aus den DRGs A04E und R61G [jeweils kombiniert mit ZE163], sowie Z42Z): 63 099,50 €
  - Obergrenze (bestehend aus der Summe der Erlöse aus den DRGs A04E und R61G [jeweils kombiniert mit ZE163] sowie aus dem ZE2024-35.03): 96 921,88 €

Für die Zusatzentgelte ZE162 und ZE163 greift der pU auf die Beträge im genannten Fallpauschalenkatalog zurück [35]. Für die unbewertete DRG Z42Z („Stammzellentnahme bei Fremdspender“) berücksichtigt der pU das mit der Charité Berlin vereinbarte krankenhaushausindividuelle Entgelt. Dies gilt ebenso für das ZE2024-35, bei welchem er das entsprechend vereinbarte Entgelt für den Fremdbezug aus dem außereuropäischen Ausland verwendet [38].

Es ist auf folgende Aspekte hinzuweisen:

- Wie der pU selbst in Modul 3 A anmerkt, können die tatsächlichen DRG-Erlöse Kosten je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden abweichen.
- Wie der pU selbst in Modul 3 A anmerkt, sind für die DRG Z42Z und das ZE2024-35 gemäß § 6 Absatz 1 Satz 1 KHEntgG krankenhaushausindividuelle Entgelte zu vereinbaren. Diese können je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen.
- Das jeweilige ZE162 bzw. ZE163 ist in Verbindung mit der DRG A15C bzw. A04E, A42A sowie R61G ab einer Mindestverweildauer von 5 Belegungstagen abrechenbar.
- Je nach Behandlungsablauf können sowohl die autoSZT als auch die alloSZT in mehrere getrennte Behandlungssequenzen aufgeteilt sein. Durch die damit ggf. entstehenden mehrfachen Aufnahmen und Entlassungen können unterschiedliche DRG-Kombinationen entstehen.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

### **Zu bewertende Therapie**

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

Für den Verbrauch von Cyclophosphamid und Fludarabin legt der pU die durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> zugrunde (siehe dazu Abschnitt II 2.2). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2024 wieder. Er berücksichtigt allerdings nicht den Verwurf, der sich zum Ende der LDC aus dem nicht benötigten Rest der von ihm angesetzten Packungen ergibt. Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) setzt der pU ebenfalls nicht an. Dies führt zu einer Unterschätzung der Kosten für die LDC.



Die vom pU aufgrund der LDC ebenfalls berechneten Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [39,40].

Zusätzlich berücksichtigt der pU ambulante Kosten für das gemäß der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [1] notwendige Screening auf das Hepatitis-B-Virus (HBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV) und das humane Immundefizienzvirus (HIV). Dies ist bei einer ambulanten Durchführung des Screenings für HCV und HIV nachvollziehbar. Dagegen sind keine Kosten für das Screening auf HBV anzusetzen, da dieses gleichermaßen beim zu bewertenden Arzneimittel sowie bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie (z. B. bei Rituximab in jeder der 3 Induktionstherapien) anfällt [41].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***R-GDP, R-ICE und R-DHAP***

Der pU berücksichtigt auf Grundlage der Fachinformationen Kosten für Prämedikationen bei Rituximab [41] sowie Kosten für die Hydrierung mit Natriumchloridlösung und für die forcierte Diurese bei Cisplatin [42] als auch Begleitmedikationen für Ifosfamid [43]. Dies ist nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den zugehörigen Arzneimittelkosten der Prä- und Begleitmedikationen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2024 wieder. Er berücksichtigt jedoch keinen packungsbezogenen Verwurf für die von ihm angesetzten Packungen, der jedoch aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1.) zu berücksichtigen wäre.

Zudem setzt er Kosten für Testungen auf den Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus und ein HBV-Screening gemäß EBM an. Auf Grundlage der Fachinformationen von Rituximab [41] ist dieses Vorgehen für die erste Leistung nachvollziehbar. Dagegen sind keine Kosten für das Screening auf HBV anzusetzen, da dieses gleichermaßen beim zu bewertenden Arzneimittel anfällt (siehe oben). Für alle Wirkstoffe der Induktionstherapien können weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie z. B. diverse Kontrolluntersuchungen und Funktionstests [41-48] welche der pU nicht veranschlagt.

Der pU veranschlagt für die Wirkstoffe der Induktionstherapien, bei denen es notwendig ist, Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [39,40].

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die zugehörigen Bewertungen findet sich in Tabelle 4 in Abschnitt II 2.6.

## **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Axicabtagen-Ciloleucel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 281 609,82 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten bestehen aus den für Axicabtagen-Ciloleucel entstehenden Arzneimittelkosten, den DRG-Kosten des stationären Aufenthaltes sowie den Zusatzentgelten für den Zusatzaufwand bei Behandlung mit Gabe von CAR-T-Zellen und für einen erhöhten Pflegeaufwand. Die dem Wirkstoff direkt zuordbaren Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die vom pU angesetzten DRG-Erlöse sind ausgehend von der DRG R61H geringfügig unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.3). Darüber hinaus kann der DRG-Erlös je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, oder ggf. erfolgter Beatmungstunden abweichen. Das krankenhausindividuell zu vereinbarende ZE für den Zusatzaufwand kann abweichen.

Die vom pU unter den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angesetzten Kosten für die LDC sind unterschätzt, da der pU diese ohne Verwurf berechnet und keine Kosten für die Infusionstherapie ansetzt. Im Rahmen einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC fallen abweichende Kosten an. Die Angabe des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe, die aus der LDC resultieren, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [39,40].

Es sind keine Kosten für das vom pU im Rahmen der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel angesetzte HBV-Screening (ambulant) anzusetzen (siehe Abschnitt II 2.4).

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***R-GDP, R-ICE und R-DHAP***

Bei R-GDP entstehen etwas höhere Kosten für Cisplatin durch Heranziehen von Präparaten desselben Herstellers sowie für Rituximab und Dexamethason bei Berücksichtigung von Verwurf (siehe Abschnitt II 2.3). Für Dexamethason steht unter Berücksichtigung von Verwurf ein zweckmäßigeres und wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung. Dennoch sind die Arzneimittelkosten für R-GDP unter der Annahme von 3 Behandlungszyklen in der Größenordnung plausibel.

Die Arzneimittelkosten für R-ICE und R-DHAP sind unter der Annahme von 3 Behandlungszyklen und einer jeweiligen zusätzlichen Gabe von Rituximab plausibel. Für R-DHAP ist darauf hinzuweisen, dass ausgehend von Dexamethason in Tablettenform geringfügig niedrigere Kosten entstehen können (siehe Abschnitt II 2.3).

Es sind keine Kosten für das vom pU angesetzte HBV-Screening anzusetzen. Für alle Wirkstoffe können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass es bei der Berechnung auf Basis von 2 anstatt 3 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt II 2.1) in der Untergrenze zu niedrigeren Kosten pro Jahr kommen kann.

### ***Hochdosistherapie gefolgt von autologer oder allogener Stammzelltransplantation***

Für die autoSZT weist der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 41 182,35 € aus. Für die alloSZT beziffert der pU die Jahrestherapiekosten auf 63 099,50 € bis 96 921,88 €. Die tatsächlichen Kosten können aufgrund folgender Aspekte abweichen:

- Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten oder ggf. erfolgter Beatmungstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen.
- Für die DRG Z42Z und das ZE2024-35 sind krankenhausesindividuelle Entgelte zu vereinbaren, welche je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können.
- In Verbindung mit der jeweiligen DRG A15C bzw. A04E, A42A sowie R61G ist das jeweilige ZE162 bzw. ZE163 ab einer Mindestverweildauer von 5 Belegungstagen abrechenbar.
- Es können je nach Behandlungsablauf in Abhängigkeit von der Anzahl der Aufnahmen und Entlassungen unterschiedliche DRG-Kombinationen und somit DRG-Erlöse entstehen.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	280 302,26 <sup>c</sup>	707,56	600,00	281 609,82	<p>Die dem Wirkstoff direkt zuordbaren Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden.</p> <p>Die vom pU angesetzten DRG-Erlöse sind ausgehend von der DRG R61H geringfügig unterschätzt. Darüber hinaus kann der DRG-Erlös je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, oder ggf. erfolgter Beatmungsstunden abweichen. Das krankenhausesindividuell zu vereinbarende ZE für den Zusatzaufwand kann abweichen.</p> <p>Die vom pU unter den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angesetzten Kosten für die LDC sind unterschätzt, da der pU diese ohne Verwurf berechnet und keine Kosten für die Infusionstherapie ansetzt. Im Rahmen einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC fallen abweichende Kosten an. Die Angabe des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe, die aus der LDC resultieren, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [39,40].</p>

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
						Es sind keine Kosten für das vom pU im Rahmen der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel angesetzte HBV-Screening (ambulant) anzusetzen.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen:						
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R-GDP</li> </ul>	Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	9597,06	88,24–104,77	1200,00	10 885,30–10 901,83	Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme von 3 Behandlungszyklen in der Größenordnung plausibel. Bei Berechnung auf Basis von 2 anstatt 3 Behandlungszyklen kann es in der Untergrenze zu niedrigeren Kosten pro Jahr kommen. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [39,40].

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R-ICE</li> </ul>	Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	13 639,35	483,36– 483,99	1900,00	16 022,71– 16 023,34	Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme von 3 Behandlungszyklen und einer zusätzlichen Gabe von Rituximab plausibel. Bei Berechnung auf Basis von 2 anstatt 3 Behandlungszyklen kann es in der Untergrenze zu niedrigeren Kosten pro Jahr kommen. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [39,40].
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R-DHAP</li> </ul>	Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	12 446,04	94,97– 111,65	2500,00	15 041,01– 15 057,69	Die Arzneimittelkosten sind unter der Annahme von 3 Behandlungszyklen und einer zusätzlichen Gabe von Rituximab plausibel. Bei Berechnung auf Basis von 2 anstatt 3 Behandlungszyklen kann es in der Untergrenze zu niedrigeren Kosten pro Jahr kommen. Es ist darauf hinzuweisen, dass ausgehend von Dexamethason in Tablettenform geringfügig niedrigere Kosten entstehen können. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [39,40].

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ autoSZT</li> <li>▪ alloSZT<sup>d</sup></li> </ul>	Erwachsene mit DLBCL oder HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	keine Angabe			41 182,35	<p>Die tatsächlichen Kosten könnten von den Angaben des pU abweichen, weil</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten oder ggf. erfolgter Beatmungstunden die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen können,</li> <li>▪ für die DRG Z42Z (Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen) und das ZE2024-35 (Stammzellentnahme bei Fremdspender) krankenhausesindividuelle Entgelte zu vereinbaren sind, welche je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können,</li> <li>▪ für die jeweilige DRG A15C bzw. A04E, A42A sowie R61G das jeweilige ZE162 bzw. ZE163 ab einer Mindestverweildauer von 5 Belegungstagen abrechenbar ist,</li> <li>▪ je nach Behandlungsablauf in Abhängigkeit von der Anzahl der Aufnahmen und Entlassungen unterschiedliche DRG-Kombinationen und somit DRG-Erlöse entstehen können.</li> </ul>
		63 099,50–96 921,88				

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten bestehen aus den für Axicabtagen-Ciloleucel direkt zuordenbaren Arzneimittelkosten (272 000,00 €), den DRG-Kosten des stationären Aufenthaltes inklusive des ZE für einen erhöhten Pflegeaufwand (3302,26 €) sowie dem ZE für den Zusatzaufwand bei Behandlung mit Gabe von CAR-T-Zellen (5000,00 €).</p> <p>d. In der Therapielinie kommt eine alloSZT bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war.</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; ZE: Zusatzentgelt</p>						



## II 2.7 Versorgungsanteile

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

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

### II 3 Literatur

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

1. Kite Pharma. Fachinformation Yescarta Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022184/yescarta-r>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). 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 [online]. 2023 [Zugriff: 14.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_TrG.pdf).
3. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/>.
4. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E 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): 2040-2045.
5. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4184.
6. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 842-858.
7. Chaganti S, Illidge T, Barrington S et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 174(1): 43-56.
8. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50(1): 74-87.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; Stand: Januar [online]. 2024 [Zugriff: 11.03.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

10. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Langversion 1.0 [online]. 2022 [Zugriff: 11.03.2024]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version\\_1/LL\\_DLBCL\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf).
11. Lekakis LJ, Moskowitz CH. The Role of Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T Cell Therapy. *Hemasphere* 2019; 3(6): e295. <https://doi.org/10.1097/HS9.000000000000295>.
12. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma; a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381(9880): 1817-1826.
13. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma; a paradigm shift? *Blood* 2022; 139(18): 2737-2746. <https://doi.org/10.1182/blood.2022015789>.
14. Kurte MS, Siefen AC, Poos T, Kron F. Kommen mehr als 50% der DLBCL-Patienten für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage? - Eine Bewertung auf der Grundlage realer stationärer Abrechnungsdaten. 2024.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; Stand: August [online]. 2023 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2023Bund\\_August\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf).
16. Destatis. Bevölkerungsstand 31.12.2022 - GENESIS Tabelle 12411-0001; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag [online]. 2023 [Zugriff: 05.04.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411#abreadcrumb>.
17. NRW; L. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen nach Alter; C83.3 [online]. 2024 [Zugriff: 19.08.2024]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBl, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.09.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-48\\_lisocabtagen-maraleucel\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-48_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBl, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-66\\_axicabtagen-ciloleucel\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-66_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
20. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. 2016. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
21. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
22. Pharma; R. Polivy [online]. 2022 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1041/#dossier>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (Kombination mit Bendamustin und Rituximab, rezidivierendes oder refraktäres DLBCL); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-140>.
25. Kanas G, Ge W, Quek RGW et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe; population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma* 2021: 1-10. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1975188>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g20-01\\_polatuzumab-vedotin\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-01_polatuzumab-vedotin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
27. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK DatenBrowser; Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/DRG202401>.
28. Gilead Sciences. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/#dossier>.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2023 [Zugriff: 22.08.24]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6361/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagene-Ciloleucel\\_D-890\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6361/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_BAnz.pdf).

30. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas; NCIC-CTG LY. 12. 2014.

31. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. J Clin Oncol 2009; 27: 15s.

32. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, neoadjuvante Therapie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-966\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10195/2024-02-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-966_TrG.pdf).

34. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024; Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2024 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/13690/file/Aufstellung%20Information NUB DRG 2024 aktualisiert 240319.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/13690/file/Aufstellung%20Information%20NUB%20DRG%20aktualisiert%20240319.pdf).

35. GKV. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes [online]. 2024 [Zugriff: 12.09.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/drg/drg\\_2024/Fallpauschalenkatalog\\_2024\\_14.11.2023.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/drg/drg_2024/Fallpauschalenkatalog_2024_14.11.2023.pdf).

36. G. K. V. Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW) [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH\\_BBFW\\_2024.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2024.pdf).
37. Bundesministerium für Gesundheit. Bundesgesetzblatt Teil I. 2024; Ausgegeben zu Bonn am 27. März 2024; Nr. 105; Gesetz zur Förderung der Qualität der stationären Versorgung durch Transparenz (Krankenhaustransparenzgesetz); Vom 22. März [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/bundestag-beschliesst-krankenhaustransparenzgesetz>.
38. Die Charité - Universitätsmedizin Berlin. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPfIV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG / § 8 BPfIV [online]. 2024 [Zugriff: 02.04.2024]. URL: [https://www.charite.de/fileadmin/user\\_upload/portal/klinikum/behandlung\\_stationaer/Entgelttarif.pdf](https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf).
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 14.08.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
40. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
41. Celltrion Healthcare Hungary. Fachinformation Truxima (Rituximab) 100 mg/500 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: August. 2023.
42. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: April. 2023.
43. Stadapharm. Fachinformation IFO-cell 2 g/- 5 g; Stand der Information: Juni. 2023.
44. Ratiopharm. Fachinformation Dexa-ratiopharm 40 mg/100 mg Injektionslösung; Stand der Information: Dezember. 2021.
45. Accord Healthcare. Fachinformation Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung; Stand der Information: Januar. 2020.
46. Hexal. Fachinformation Etoposid HEXAL; Stand der Information: Dezember. 2023.

47. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml; Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: Dezember. 2022.

48. AqVida. Fachinformation Gemcitabin 38 mg/ml; Stand der Information: Dezember. 2023.