

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 03.07.2023 übermittelt.

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 rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach 3 oder mehr systemischen Therapien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (mehreseitige Tabelle)

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c, d}
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom ^e nach 3 oder mehr systemischen Therapien	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Bendamustin▪ CHOP▪ CVP▪ Chlorambucil▪ Cyclophosphamid▪ MCP▪ FCM in Kombination mit Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none">▪ Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung▪ Lenalidomid in Kombination mit Rituximab▪ Rituximab Monotherapie▪ [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (mehrseitige Tabelle)

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c, d}
<p>a. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z.B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs. Bei Single-Komparator-Studien wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 S. 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms der Grade 1 bis 3a sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen gemäß G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>e. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA auf das rezidierte oder refraktäre follikuläre Lymphom der Grade 1 bis 3a. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Die neue WHO-Klassifikation 2022 [2] zu lymphoiden Tumoren grenzt mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.</p> <p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; BSG: Bundessozialgericht; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires; MCP: Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 S. 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms der Grade 1 bis 3a sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den

G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen gemäß G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Abweichend von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt der pU eine Reihe weiterer möglicher Therapieoptionen. Eine vollständige Auflistung befindet sich in Modul 3A des Dossiers. Die Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert, da der pU keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlegt – weder gegenüber einer von ihm benannten Vergleichstherapie, noch gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die Fragestellung keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Für die Nutzenbewertung legt der pU einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der 1-armigen Studie ZUMA-5 (Interventionsseite) sowie patientenindividuellen Daten aus der retrospektiven Studie SCHOLAR-5 (Vergleichsseite). Der pU führt für den Vergleich der einzelnen Arme eine Analyse per Standardized-Mortality-Ratio-(SMR)-Gewichtung durch.

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie ZUMA-5

Die noch laufende Studie ZUMA-5 ist eine 1-armige, multizentrische Phase-II-Studie zur Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem indolentem non-Hodgkin B-Zell-Lymphom eingeschlossen, wobei der histologische Subtyp beschränkt war auf das follikuläre Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a oder das Marginalzonen-Lymphom (gemäß der WHO-Klassifikation 2016). Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom des histologischen Grads 3b

oder mit transformiertem follikulärem Lymphom bzw. transformiertem Marginalzonen-Lymphom waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines monoklonalen Anti-Cluster-of-Differentiation (CD)20-Wirkstoffs in Kombination mit einer alkylierenden Substanz aufweisen. Patientinnen und Patienten mit stabiler Erkrankung (ohne Rezidiv) länger als 1 Jahr nach Beendigung der letzten Therapie waren nicht Teil der Studienpopulation. Ausgeschlossen war eine Teilnahme ebenso bei vorheriger Behandlung mit allogener Stammzelltherapie, autologer Stammzelltherapie weniger als 6 Wochen vor der geplanten Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion, chimärer Antigen-Rezeptor(CAR)-T-Zelltherapie, anderer genetisch veränderter T-Zell-Therapie oder mit einer zielgerichteten Anti-CD19-Therapie. Für den Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen und es musste mindestens 1 messbare Läsion gemäß Lugano-Kriterien vorliegen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet der pU ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom nach 3 oder mehr systemischen Therapien und zieht entsprechend Daten von 75 der insgesamt 157 in die Studie ZUMA- 5 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten heran.

Studie SCHOLAR-5

Die Studie SCHOLAR-5 ist eine retrospektive, multizentrische Studie auf Basis elektronischer Patientenakten, mit Patientinnen und Patienten mit rezidierten oder refraktärem indolentem non-Hodgkin-Lymphom. In der Studie SCHOLAR-5 werden die Daten einer Kontrollkohorte der Studie SCHOLAR-5 (nachfolgend als SCHOLAR-5-Kohorte bezeichnet) betrachtet und mit den Daten der Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-5 verglichen.

Für die SCHOLAR-5-Kohorte hat der pU Daten aus mehreren Datenquellen verwendet. Dies waren Daten aus den 2 Datenbanken IQVIA und Vanderbilt University Medical Center sowie Daten aus der Studie DELTA.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die SCHOLAR-5-Kohorte aus diesen Datenquellen basieren auf ausgewählten Kriterien, die in der klinischen Studie ZUMA-5 verwendet wurden. Gemäß diesen Kriterien wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit histologisch bestätigter Diagnose eines rezidierten oder refraktären indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms mit histologischem Subtyp eines follikulären Lymphoms des Grads 1, Grad 2 oder Grad 3a oder eines Marginalzonenlymphoms betrachtet.

In die Analysen wurden dabei entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten mit 3 oder mehr vorangegangenen Therapielinien betrachtet.

Zudem wurden in den dargestellten Analysen die Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom ausgeschlossen.

Vorgelegter Vergleich für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Um den Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, legt der pU einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dieser besteht auf der Seite von Axicabtagen-Ciloleucel aus patientenindividuellen Daten aus der 1-armigen Studie ZUMA-5 und auf der Vergleichsseite aus den patientenindividuellen Daten aus der retrospektiven Studie SCHOLAR-5.

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist maßgeblich begründet durch folgende Punkte:

- Der pU legt zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vergleichende Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Für den vorgelegten Vergleich ist somit keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich.
- Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in dem vorgelegten Vergleich nicht umgesetzt.
- Der Studienpool auf der Vergleichsseite ist potenziell unvollständig.
- Die vorgelegten Angaben zur Identifizierung der erhobenen Confounder lassen keine Einschätzung zu, ob der pU alle relevanten Confounder identifiziert und berücksichtigt hat. Eine systematische Confounder-Identifizierung wird nicht beschrieben.
- Die im Datensatz verfügbaren Angaben zu den vom pU als relevant identifizierten Variablen sind unvollständig, das führt z. T. zur Nichtberücksichtigung relevanter Variablen im Modell zur Propensity-Score-Schätzung, ohne dass der pU daraus Konsequenzen zieht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom ^e nach 3 oder mehr systemischen Therapien	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin ▪ CHOP ▪ CVP ▪ Chlorambucil ▪ Cyclophosphamid ▪ MCP ▪ FCM in Kombination mit Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung ▪ Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie ▪ [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan 	Zusatznutzen nicht belegt

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

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z.B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs. Bei Single-Komparator-Studien wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 S. 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms der Grade 1 bis 3a sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen gemäß G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>e. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA auf das rezidierte oder refraktäre follikuläre Lymphom der Grade 1 bis 3a. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Die neue WHO-Klassifikation 2022 [2] zu lymphoiden Tumoren grenzt mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires; MCP: Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.