

Axicabtagen-Ciloleucel (follikuläres Lymphom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-63

Version: 1.0

Stand: 27.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1640

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Axicabtagen-Ciloleucel (follikuläres Lymphom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.07.2023

Interne Projektnummer

A23-63

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Deutsche Leukämie- und Lymphom-Hilfe e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Christiane Balg
- Tobias Effertz
- Claudia Kapp
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Regine Potthast
- Anke Schulz

Schlagwörter

Axicabtagen Ciloleucel, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung

Keywords

Axicabtagene Ciloleucel, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach 3 oder mehr systemischen Therapien.

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 03.07.2023 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). 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

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.17
I 3.1.1 Evidenz zu Axicabtagen-Ciloleucel	I.18
I 3.1.2 Evidenz für die Vergleichstherapie.....	I.20
I 3.2 Vorgehen des pU	I.23
I 3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.23
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.28
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.29
I 6 Literatur.....	I.31
I Anhang A Suchstrategien.....	I.33
I Anhang B Ablauf der Studie ZUMA-5	I.34
I Anhang C Angaben zu Therapien zum Studienbeginn.....	I.35
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.36

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel	I.6
Tabelle 3: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel	I.13
Tabelle 5: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	I.29
Tabelle 6: Therapie zum Studienbeginn der Patientinnen und Patienten der Kontrollkohorte der Studie SCHOLAR-5	I.35

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Studienschema der Studie ZUMA-5.....	I.34

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigen-Rezeptor
CD	Cluster of Differentiation
FL	follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMR	Standardised Mortality Ratio

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.

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 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 4: 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.

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 03.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 03.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 05.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 12.07.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

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 Brückenkomparator von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Es ist anzumerken, dass derzeit eine offene, randomisierte Phase-3-Studie (Studie ZUMA-22) läuft, in der Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom (Grad 1-3a) untersucht wird, die entweder mindestens 2 vorherige Therapielinien einer systemischen Therapie erhalten haben oder bei denen ein Rezidiv nach einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie aufgetreten ist [3,4]. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Teilpopulation dieser Studie potenziell für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist. Derzeit liegen für diese Studie noch keine Ergebnisse vor. Der Abschluss der Studie wird nach Angaben im Studienregister ClinicalTrials.gov im Juli 2029 erwartet [3]. Es liegen darüber hinaus keine Angaben vor, wann mit ersten Analysen zu rechnen ist.

Da der pU keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Axicabtagen-Ciloleucel durch. Er identifiziert die 1-armige Studie ZUMA-5 [5]. Im Zuge dieser Recherche zu Axicabtagen-Ciloleucel identifiziert der pU auch die Studie SCHOLAR-5. In der bibliografischen Recherche

identifiziert der pU die Arbeiten Ghione 2022 [6] und Palomba 2023 [7]. In beiden Arbeiten werden die Ergebnisse der 1-armigen Studie ZUMA-5 mit Ergebnissen von Patientinnen und Patienten aus der retrospektiven Studie SCHOLAR-5 verglichen [6-10].

Zu einer Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU in Modul 4 A keine Angaben. Entsprechend fehlen Informationen, ob der pU eine solche Informationsbeschaffung durchgeführt hat. Durch die fehlenden Angaben zur Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist der Studienpool auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der Intervention wurde keine weitere relevante Studie identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet. Ungeachtet dessen, dass der Studienpool des pU potenziell unvollständig ist, sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten erläutert.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

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), in die Daten aus 2 Datenbanken sowie 1 Studie eingehen (Details zu den Datenquellen siehe unten).

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. 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.

Im Folgenden wird die vom pU vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

I 3.1.1 Evidenz zu Axicabtagen-Ciloleucel

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 [11]). 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 [12].

Im Vorfeld der Behandlung waren in der Studie Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats beginnend mit der Leukapherese erforderlich (Details siehe Abbildung 1 in I Anhang B). Die Leukapherese zur Entnahme von peripheren mononukleären Blutzellen für die Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel sollte gemäß Studienplanung innerhalb von 4 Wochen nach dem ersten Screening-Besuch und innerhalb

von 5 Tagen nach Erfüllung der Einschlusskriterien einer Patientin oder eines Patienten erfolgen. Der Start der Leukapherese galt gleichzeitig als Studieneinschluss für die Patientinnen und Patienten. Die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion betrug bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom der Studie ZUMA-5 im Median 27 Tage. Innerhalb dieses Zeitraums konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine gegen den Krebs gerichtete Therapie zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) erhalten. Am 5. bis 3. Tag vor der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erhielten die Patientinnen und Patienten zur Lymphodepletion eine Chemotherapie bestehend aus Fludarabin 30 mg/m²/Tag und Cyclophosphamid 500 mg/m²/Tag, jeweils i. v. über 3 Tage verabreicht.

In der Studie war es vorgesehen, Axicabtagen-Ciloleucel in einer Dosis von 2x 10⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen pro kg Körpergewicht einzusetzen. Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation [13]. Zusätzlich war unter bestimmten Bedingungen eine 2. Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel möglich [14].

Der primäre Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates gemäß zentraler Beurteilung. Dafür werden die Scans an einen zentralen Bildgebungsanbieter geschickt und von 2 unabhängigen zentralen Gutachtern anhand der Lugano-Klassifikation überprüft. Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Datenschnitte und Auswertungspopulation der Studie ZUMA-5

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse verschiedener prädefinierter Datenschnitte vor. Dies sind die primäre Analyse (cut-off-Datum 12.03.2020), die 1. Follow-up-Analyse zu Monat 18 (cut-off-Datum 14.09.2020) und die 2. Follow-up-Analyse zu Monat 24 (cut-off-Datum 31.03.2021). Die europäische Zulassung wurde basierend auf den Daten der 2. Follow-up-Analyse erteilt [15]. Sie wurde durchgeführt, nachdem die ersten 80 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel über 24 Monate nachbeobachtet werden konnten.

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse zum Datenschnitt einer 3. Follow-up-Analyse zu Monat 36 (cut-off-Datum 31.03.2022) vor. Diese Follow-up-Analyse ist nicht prädefiniert und wurde durchgeführt als die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel für die behandelten Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom 36 Monate erreicht hatte. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen war diese Analyse im Protokoll nicht geplant, wurde aber durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel zu beobachten. Darüber hinaus liegen keine Informationen vor, welcher konkrete Anlass zu dieser Auswertung führte. Der pU begründet das Vorlegen dieses Datenschnitts damit, dass es sich bei dieser Analyse um den aktuellsten Datenschnitt mit der längsten Evidenz und dem größten Informationsgehalt handelt. Es ist

jedoch anzumerken, dass die Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zu Monat 24 und Monat 36 nahezu identisch sind.

Für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet der pU ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom nach 3 oder mehr systemischen Therapien. Patientinnen und Patienten mit nachträglich zentral bestätigten nicht-follikulären Lymphomen wurden ausgeschlossen. Der pU zieht entsprechend Daten von 75 der insgesamt 157 in die Studie ZUMA-5 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten heran.

I 3.1.2 Evidenz für die Vergleichstherapie

Studie SCHOLAR-5

Die Studie SCHOLAR-5 ist eine retrospektive, multizentrische Studie auf Basis elektronischer Patientenakten, mit Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem indolentem non-Hodgkin-Lymphom. Einschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (Grad 1-3a) oder Marginalzonenlymphom, die 2 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten haben.

Diese Studie verfolgt zum einen das Ziel, klinische und demografische Merkmale sowie Behandlungsmuster dieser Patientinnen und Patienten im Versorgungsalltag zu charakterisieren, zum anderen soll mit dieser Studie eine externe Vergleichsgruppe gebildet werden (nachfolgend als SCHOLAR-5-Kohorte bezeichnet), die hinsichtlich der Krankheitsmerkmale mit der Patientenpopulation der 1-armigen Studie ZUMA-5 zu Axicabtagen-Ciloleucel vergleichbar sein soll.

Für die Studie SCHOLAR-5 sollten gemäß Studienprotokoll Daten von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem indolentem non-Hodgkin-Lymphom aus verschiedenen onkologischen Praxen (Standorten) in den USA, dem Vereinigten Königreich, Frankreich und Spanien erhoben werden, die außerhalb einer klinischen Studie behandelt wurden.

SCHOLAR-5-Kohorte

In den Studienberichten zur Studie SCHOLAR-5 werden die Daten einer Kontrollkohorte (nachfolgend als SCHOLAR-5-Kohorte bezeichnet) betrachtet und mit den Daten der oben beschriebenen Teilpopulation 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 [16] (Details zu diesen Datenquellen siehe unten). Die Verwendung der IQVIA-Datenbank war dabei im Studienprotokoll vorgesehen. Laut Angaben im statistischen Analyseplan (SAP) wurden auch Daten aus der Studie DELTA herangezogen.

Aus den Angaben in den Studienberichten geht hervor, dass darüber hinaus Patientenakten des Vanderbilt University Medical Centers einbezogen wurden.

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 indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms mit histologischem Subtyp eines follikulären Lymphoms des Grads 1, Grad 2 oder Grad 3a oder eines Marginalzonenlymphoms betrachtet, wobei die Daten von Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom in der Analysephase ausgeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten zudem eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung aufweisen, und die 3. oder eine höhere Therapielinie begonnen haben. Dabei musste gemäß Einschlusskriterien eine Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper in Kombination mit einer alkylierenden Chemotherapie erfolgt sein, um als Therapielinie zu zählen. Nicht herangezogen wurden Daten von Patientinnen und Patienten, die eine vorherige CAR-T-Zelltherapie oder eine andere genetisch veränderte T-Zell-Therapie erhalten hatten. Ausgeschlossen waren zudem Patientinnen und Patienten, bei denen ein follikuläres Lymphom mit Grad 3b oder ein transformiertes follikuläres Lymphom vorlag.

In den Studienberichten werden dabei zunächst entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet aus beiden Studien nur Patientinnen und Patienten mit 3 oder mehr vorangegangenen Therapielinien betrachtet und aus der Studie ZUMA-5 Patientinnen und Patienten mit nachträglich zentral bestätigten nicht-follikulären Lymphomen ausgeschlossen. Zudem werden in den dargestellten Analysen die Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom ausgeschlossen.

In den vorliegenden Studienberichten werden die Daten der SCHOLAR-5-Kohorte mit den Daten der Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-5 zur 2. Follow-up-Analyse zu Monat 24 bzw. zur 3. Follow-up-Analyse zu Monat 36 verglichen.

Datenquellen für die SCHOLAR-5-Kohorte

IQVIA und Vanderbilt University Medical Center

Aus der IQVIA-Datenbank wurden Patientendaten aus 6 Zentren im Vereinigten Königreich sowie Frankreich, Spanien, Portugal und den USA herangezogen. Als weitere Datenquelle wurde die vollständig anonymisierte Datenbank elektronischer Patientenakten des Vanderbilt University Medical Centers verwendet.

Aus beiden Datenbanken zieht der pU für den Vergleich in den beiden Studienberichten lediglich die Daten derjenigen Patientinnen und Patienten heran, für die eine potenzielle Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten vorlag. Darüber hinaus musste eine Viertlinientherapie oder eine höhere Therapielinie am 23.07.2014 oder später begonnen

worden sein. Dieses Datum entspricht dem Zulassungsdatum von Idelalisib. Der pU begründet die Wahl dieses Datums damit, dass es nach der Idelalisib-Zulassung aus seiner Sicht keine bedeutende Änderung im Behandlungsschema der vorliegenden Indikation gab. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich von Juli 2014 bis spätestens Dezember 2020 je nach Zentrum.

Aus der IQVIA-Datenbank werden für die SCHOLAR-5-Kohorte 56 Patientinnen und Patienten herangezogen. Aus der Vanderbilt University Medical Center-Datenbank kamen die Daten von 2 Patientinnen und Patienten hinzu.

Der pU beabsichtigt, die Anzahl vorangegangener Therapielinien zwischen den Patientinnen und Patienten der SCHOLAR-5-Kohorte und der Studie ZUMA-5 möglichst gut anzugleichen. Daher wählt der pU für jede Patientin und jeden Patienten der SCHOLAR-5-Kohorte aus allen zulässigen Therapielinien eine Therapie aus (Index-Therapielinie), deren Beginn für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten den Studienbeginn darstellt. Für die Patientinnen und Patienten aus den 2 Datenbanken trifft der pU hierzu eine zufällige Auswahl einer Index-Therapielinie für jede Patientin und jeden Patienten mit 4. und höherer Therapielinie.

Studie DELTA

Die Studie DELTA ist eine 1-armige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Behandlung mit Idelalisib, in die 125 Patientinnen und Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom eingeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten auf mindestens 2 vorausgegangene Therapien (einschließlich des monoklonalen Anti-CD20 Antikörpers Rituximab und einer alkylierenden Substanz) nicht angesprochen oder innerhalb von 6 Monaten nach Erhalt dieser Therapien einen Rückfall erlitten haben.

Für die Bildung der Kontrollkohorte der Studie SCHOLAR-5 betrachtet der pU aus der Teilpopulation von 72 Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom des Grads 1 bis 3a der Studie DELTA ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer auf die Studienbehandlung Idelalisib folgenden, d. h. 4. oder höheren Therapielinie.

Als Indexdatum legt der pU die 1. Behandlung nach Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation Idelalisib fest. Wenn für die 1. Behandlung nach der Anwendung von Idelalisib keine Daten verfügbar sind, wird der Patient aus der Analyse ausgeschlossen. Eine vorherige Behandlung mit einem monoklonalen Anti-CD20 Antikörper musste in Kombination mit einer alkylierenden Substanz erfolgt sein, um als Therapielinie zu zählen. Dadurch ergibt sich eine Anzahl von 24 Patientinnen und Patienten, die aus der Studie DELTA in die Kontrollkohorte der Studie SCHOLAR-5 eingehen.

Auswertungspopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung resultieren aus den 3 Datenquellen für die Kontrollkohorte insgesamt 82 Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Therapieoptionen aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (I Anhang C, Tabelle 6, siehe auch nachfolgender Abschnitt).

I 3.2 Vorgehen des pU

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. In der SCHOLAR-5-Kohorte werden Daten aus 2 Datenbanken (IQVIA, Vanderbilt University Medical Center) sowie der Studie DELTA betrachtet (siehe oben).

Um Unterschiede zwischen den Daten aus der Studie ZUMA-5 und der externen Vergleichsgruppe auszugleichen, basierten die Ein- und Ausschlusskriterien für die SCHOLAR-5-Kohorte auf ausgewählten Kriterien, die in der klinischen Studie ZUMA-5 verwendet wurden. Für die Analysen werden Patientinnen und Patienten mit 3 oder mehr vorangegangenen Therapielinien betrachtet und aus der Studie ZUMA-5 Patientinnen und Patienten mit nachträglich zentral bestätigten nicht-follikulären Lymphomen ausgeschlossen. Zudem werden in den dargestellten Analysen die Patientinnen und Patienten mit Marginalzonenlymphom ausgeschlossen. Zudem führt der pU eine gewichtete Analyse nach einer Standardized-Mortality-Ratio-(SMR)-Gewichtung durch. Nach Angaben des pU soll mit der Verwendung einer Propensity-Score-Methode sichergestellt werden, dass die zu beobachtenden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Intervention Axicabtagen-Ciloleucel zugeschrieben werden kann.

I 3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Ungeachtet einer weitergehenden methodischen Prüfung des eingesetzten Adjustierungsverfahren durch SMR-Gewichtung auf Grundlage von Propensity-Scores ist dies maßgeblich durch folgende Punkte begründet.

Keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich

Der pU legt zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vergleichende Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Die beobachteten Effekte sind nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung durch die unzureichende

Anwendung der gewählten Propensity-Score-Analyse (siehe unten) erklärt werden könnten (2. Follow-up-Analyse zu Monat 24: Hazard Ratio: 0,35; 95 %-KI: [0,18; 0,66], p-Wert: $p = 0,001$; 3. Follow-up-Analyse zu Monat 36: Hazard Ratio: 0,36; 95 %-KI: [0,20; 0,64], p-Wert: $p < 0,001$; jeweils im gewichteten Vergleich des Full Analysis Sets mit Leukapherese als Startzeitpunkt).

Darüber hinaus liegen keine vergleichenden Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten vor. Die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten war in der Studie SCHOLAR-5 laut Studienunterlagen ursprünglich vorgesehen, aber es lagen nicht genügend Daten für eine Analyse vor, da zu wenig entsprechende Daten erfasst worden waren. Angaben zum Umfang der vorliegenden Daten liegen nicht vor. Unerwünschte Ereignisse wurden zwar in der Studie ZUMA-5 erhoben, laut Angabe des pU in Modul 4 A (anders als im SAP angegeben) jedoch nicht in der SCHOLAR-5-Kohorte.

Insgesamt ist daher eine Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis des vom pU vorgelegten Vergleichs nicht möglich

Zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt

Der pU gibt an, dass zur Datengenerierung auf Vergleichsseite 3 Datenquellen, d. h. Daten aus 2 Datenbanken (IQVIA, Vanderbilt University Medical Center) sowie Daten der Studie DELTA herangezogen wurden.

Wie oben beschrieben wurden für die Bildung der SCHOLAR-5-Kohorte in den 2 Datenbanken Daten derjenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die am 23.07.2014 oder später eine Viertlinientherapie oder eine höhere Therapielinie begonnen hatten. Für die Patientinnen und Patienten aus den Datenbanken IQVIA und Vanderbilt University Medical Center musste folglich entschieden werden, welche Therapielinie als Studienbeginn für jede Patientin / jeden Patienten gewertet werden sollte. Es wurde für jede Patientin und jeden Patienten aus allen zulässigen Therapielinien 1 Therapie zufällig ausgewählt und der Beginn dieser Therapie als deren/dessen Studienbeginn gewertet. Nach Angaben des pU gewährleistet dies ein möglichst ausgewogenes Verhältnis der Anzahl vorangegangener Therapielinien zwischen den Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-5 und der SCHOLAR-5-Kohorte. In der Studie DELTA - in die Patientinnen und Patienten mit 2 Vortherapien eingeschlossen wurden - wurde die jeweils 1. Behandlung nach Beendigung der Studienmedikation Idelalisib ausgewählt.

Das Behandlungsmuster, das sich nach Auswahl einer zufälligen Therapielinie für die 82 in der Analyse des pU betrachteten Patientinnen und Patienten der endgültigen SCHOLAR-5-Kohorte ergibt, legt der pU in Modul 4 A vor (I Anhang C, Tabelle 6). Zum einen liegen jedoch größtenteils Angaben zu Wirkstoffklassen vor und nicht zu den konkret eingesetzten Wirkstoffen. Es ist daher nicht ersichtlich, ob die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten

Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingesetzt worden sind. Zum anderen befindet sich unter den eingesetzten Therapieoptionen u. a. ein größerer Anteil experimenteller Therapien (20 der 82 [24 %] Patientinnen und Patienten, siehe I Anhang C, Tabelle 6).

Insgesamt ist aus den vorliegenden Angaben lediglich ableitbar, dass höchstens 25 der 82 (30,5%) Patientinnen und Patienten der SCHOLAR-5-Kohorte eine Therapieoption gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben, wobei auf Basis der vorliegenden Angaben nicht geprüft werden kann, inwieweit diese entsprechend der jeweiligen Fachinformationen verabreicht wurden. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der SCHOLAR-5-Kohorte somit nicht sachgerecht umgesetzt.

Vollständigkeit des Studienpools auf Vergleichsseite nicht gewährleistet

Da der pU wie oben beschrieben keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen auf der Interventionsseite durch. Es fehlen jedoch Angaben in Modul 4 A, aus denen hervorgeht, dass der pU aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durchgeführt hat. Der Studienpool ist daher auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig.

Confounder: Identifizierung und Vollständigkeit nicht sachgerecht

Da in nicht randomisierten Studien die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern (Störgrößen), d. h. Faktoren, die sowohl mit der Behandlung als auch mit Endpunkten in Beziehung stehen und somit die Schätzung des Behandlungseffekts verfälschen können, in der Schätzung berücksichtigt werden. Voraussetzung dafür ist zunächst, dass relevante Confounder systematisch identifiziert werden [17,18] wie beispielsweise in Pufulete 2022 [18] beschrieben. Anschließend muss sichergestellt werden, dass der verwendete Datensatz die notwendigen Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält. Darauf basierend ist dann mittels geeigneter Adjustierungsmethoden (z. B. Propensity-Score-Gewichtung) ein möglicher verzerrender Effekt von Confoundern adäquat zu berücksichtigen [17].

Das Vorgehen des pU zur Identifizierung von Confoundern ist nicht sachgerecht. Nach Angaben in Modul 4 A des Dossiers wurde zur Bestimmung der Propensity-Scores vor der Datenverfügbarkeit klinischer Rat eingeholt, um festzulegen, welche Merkmale im Idealfall zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen sein sollten und in welcher hierarchischen Reihenfolge die Kovariablen bezüglich ihrer Priorität als prognostischer Wert stehen. Es fehlen jedoch Angaben dazu, wie zur Einholung des klinischen Rats konkret vorgegangen wurde bzw. nach welchem Vorgehen die Hierarchie der betrachteten Variablen festgelegt wurde. Darüber

hinaus liegen keine Hinweise auf eine systematische (Literatur)Recherche vor. Folglich ist unklar, ob das Vorgehen des pU geeignet ist, alle relevanten Confounder systematisch zu identifizieren.

Das Studienprotokoll [10] enthält eine Liste mit 26 Variablen, für die nicht beschrieben ist, nach welchem Vorgehen diese ausgewählt wurden. Im SAP (Version 2.0) [9] werden insgesamt 20 Variablen präspezifiziert, deren Wichtigkeit (hoch, mittel, niedrig) von klinischen Experten eingeschätzt wurde und die für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung verwendet werden sollten. Diese Variablen wurden auf 9 potenzielle Confounder reduziert. Aus den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen ist dabei nicht ersichtlich, wie der pU bei der Reduktion der Confounder-Anzahl konkret verfahren ist, da sich die Angaben in den beiden Quellen unterscheiden und darüber hinaus nicht detailliert genug sind.

Das Propensity-Score-Modell umfasst schließlich nach Angaben in Modul 4 A die folgenden 9 Variablen:

- Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten seit Beginn der 1. Behandlung mit monoklonalem Anti-CD20 Antikörper in Kombination mit Chemotherapie
- Anzahl vorangegangener Therapielinien
- rezidivierter oder refraktärer Status
- vorherige Stammzellentherapie
- Tumorlast gemessen am Durchmesser der größten Läsion (ersatzweise für die zuvor geplanten Kriterien der Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten)
- Zeit seit der letzten Therapielinie
- bestes Ansprechen auf die letzte vorangegangene Therapielinie
- Alter
- vorherige Kombinationstherapie aus einem Anti-CD20 Antikörper in Kombination mit einem Alkylanz

Unter den ursprünglich 20 im SAP (Version 2.0) aufgelisteten Variablen befinden sich die Variablen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)-Gesamtscore und Knochenmarkbeteiligung, deren Wichtigkeit gemäß klinischer Expertise als hoch bzw. mittel eingeschätzt wurde. Diese sind nach Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Daten in den für die SCHOLAR-5-Kohorte verwendeten Datenquellen nicht Teil seiner in Modul 4 A dargestellten Liste mit Variablen für die Festlegung der Propensity-Scores. Sie sind demnach auch nicht in der endgültigen Auswahl an Variablen für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung enthalten. Aus dem fehlenden Einbezug zu diesen

gemäß klinischer Expertise als relevant eingeschätzten Variablen zieht der pU keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. Dies ist nicht sachgerecht, da somit nicht adressiert wird, welchen möglichen Einfluss die fehlenden Angaben zu relevanten Confoundern auf die Ergebnis-sicherheit und die beobachteten Effekte des Endpunkts Gesamtüberleben der SCHOLAR-5-Kohorte haben. Es fehlt z. B. eine Abschätzung, wie sich eine fehlende Adjustierung für diese potenziell relevanten Confounder auf die Effektschätzung dieses Endpunkts auswirken könnte.

Zusammenfassung

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung geeignet und lassen keinen adäquaten Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 3 oder mehr systemischen Therapien keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c, d}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: 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 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>		

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

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. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. Kite, a Gilead Company. Study of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma [online]. 2023 [Zugriff: 19.07.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05371093>.
4. Kite Pharma. A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma [online]. [Zugriff: 12.07.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003260-28.
5. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 23(1): 91-103. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X).
6. Ghione P, Palomba ML, Patel AR et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood* 2022; 140(8): 851-860. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2021014375>.
7. Palomba ML, Ghione P, Patel AR et al. A 24-month updated analysis of the comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs. SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023; 23(2): 199-206. <https://dx.doi.org/10.1080/14737140.2023.2171994>.
8. Kite, a Gilead Company. A Comparison of Clinical Outcomes from Zuma-5 (Axicabtagene Ciloleucel) and the International Scholar-5 External Control Cohort in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL): 36-Month Follow-Up for Patients with Three or More Prior Lines of Therapy, Excluding Patients with Centrally Confirmed Non-Follicular Lymphoma, Addendum to Modules 5.3.5.2 Zuma-5 Clinical Study Report (28 October 2022); SCHOLAR-5 Final Study Report [unveröffentlicht]. 2022.

9. Delta Hat, Kite, a Gilead Company. Statistical Analysis Plan; KTE-INHL-RW2020; real-world response/survival and treatment patterns among patients with relapsed/refractory indolent non-hodgkin lymphoma in USA, UK, France, Spain, and Portugal oncology practices; v2.0 [unveröffentlicht]. 2021.
10. Kite Pharma. Real-World Response/Survival and Treatment Patterns among Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma in USA, UK, France, and Spain Oncology Practices; SCHOLAR-5 protocol [unveröffentlicht]. 2020.
11. 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://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
12. 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://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
13. Gilead. Yescarta [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Kite Pharma. A Phase 2 Multicenter Study Of Axicabtagene Ciloleucel In Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-5); Clinical Study Protocol KTE-C19-105 (ZUMA-5) Amendment #6 [unveröffentlicht]. 2020.
15. European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
16. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370(11): 1008-1018. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1314583>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf.
18. Pufulete M, Mahadevan K, Johnson TW et al. Confounders and co-interventions identified in non-randomized studies of interventions. *J Clin Epidemiol* 2022; 148: 115-123. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2022.03.018>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Axicabtagen Ciloleucel

1. ClinicalTrials.gov

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

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
axicabtagene ciloleucel OR kte-c19

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
axicabtagen* OR kte-c19 OR "kte c19" OR ktec19

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
axicabtagene OR kte-c19 OR kte c19 OR ktec19

I Anhang B Ablauf der Studie ZUMA-5

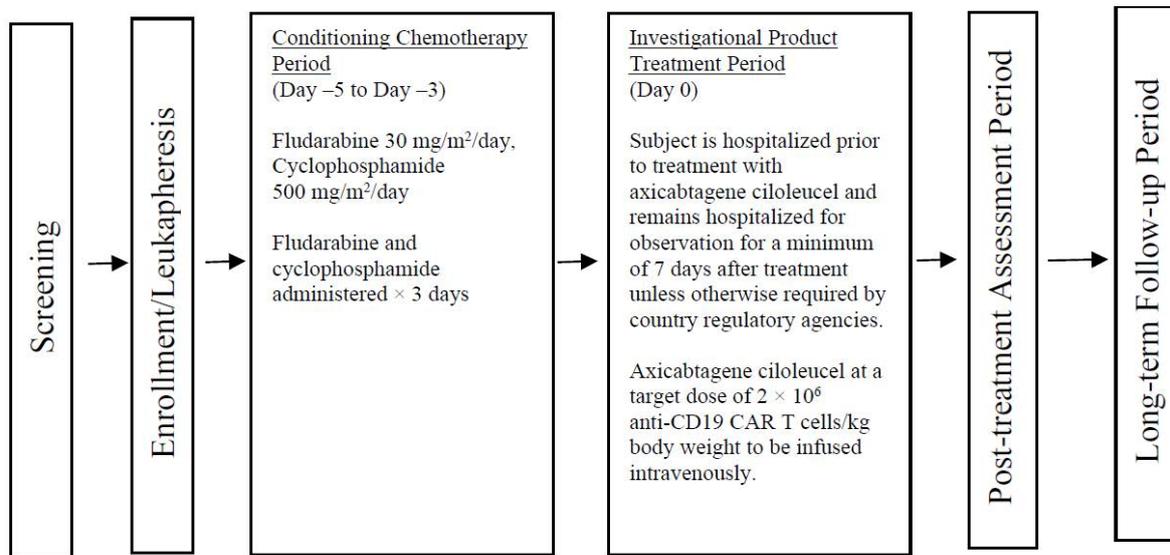


Abbildung 1: Studienschema der Studie ZUMA-5

I Anhang C Angaben zu Therapien zum Studienbeginn

Tabelle 6: Therapie zum Studienbeginn der Patientinnen und Patienten der Kontrollkohorte der Studie SCHOLAR-5

Studie Therapie zum Studienbeginn	Patientinnen und Patienten mit Therapie zu Studienbeginn, n (%)
	N ^a = 82
SCHOLAR-5	
alkylierende Chemotherapie ^b	1 (1,2)
allogene Stammzelltransplantation ^c	5 (6,1)
autologe Stammzelltransplantation ^c	2 (2,4)
BTK-Inhibitor ^c	1 (1,2)
Anti-CD20-mAB + alkylierende Chemotherapie ^c	5 (6,1)
Anti-CD20-mAB + Bendamustin ^b	13 (15,9)
Anti-CD20-mAB + CHOP-ähnliche Chemotherapie ^c	3 (3,7)
Anti-CD20-mAB + Fludarabin-basierte Chemotherapie ^b	1 (1,2)
Anti-CD20-mAB + immunmodulatorischer Wirkstoff ^b	1 (1,2)
Anti-CD20-mAB + andere Chemotherapie ^c	5 (6,1)
andere Chemotherapie ^b	7 (8,5)
experimentelle Therapie ^{c, d}	20 (24,4)
Fludarabin ^c	1 (1,2)
immunmodulatorischer Wirkstoff ^c	6 (7,3)
PI3K-Inhibitor ^c	7 (8,5)
Radioimmuntherapie ^b	2 (2,4)
Stammzelltransplantation (andere) ^c	2 (2,4)
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten der Kontrollkohorte, die in die ungewichtete Analyse für die FAS (alle Patientinnen und Patienten, welche ein zentral bestätigtes follikuläres Lymphom und mindestens 3 vorangegangene Therapielinien hatten) eingeschlossen wurden</p> <p>b. Zu den konkret eingesetzten Wirkstoffen liegen keine Angaben vor. Es ist daher unklar, ob die vom G-BA festgelegte Therapieoption umgesetzt ist.</p> <p>c. keine vom G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführte Therapiekombination</p> <p>d. eine Auswahl der folgenden Therapiemöglichkeiten wurde eingesetzt: Anti PD1, Obinutuzumab + Atezolizumab + Venetoclax, Ibrutinib (trial), Anti-CD137 monoklonaler Antikörper, Nivolumab, Obinutuzumab + ONO + Entospletinib, Dual-affinity re-targeting antibody, Anti CD20 + Anti PDI, Immunotoxin, SYK/JAG Inhibitor, BET Inhibitor, HDAC Inhibitor, BCL2 Inhibitor, Cerdulatinib, Bispecific CD20 CD3, Rituximab+investigational drug, Anti-CD79B ADC plus rituximab, Iazomib, R-HOLOXAB VP16 [6]</p> <p>ADC: Antibody-drug conjugate; BCL2: B-cell lymphoma 2; BET: Bromodomain and Extra-Terminal motif; BTK: Bruton Tyrosin Kinase; CD: Cluster of Differentiation; CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison; FAS: Full Analysis Set; HDAC: Histondeacetylase; JAK: Januskinase; mAB: monoklonaler Antikörper, n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; PD1: Programmed Cell Death Protein 1; PI3K: Phosphoinositid-3-kinase; SYK: Milz-Tyrosinkinase; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	

I Anhang D 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 verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Yescarta und dem Management von Patienten, die mit Yescarta behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion muss mindestens 1 Dosis Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zur Anwendung bereitstehen. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren 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 nur zur autologen Anwendung vorgesehen. Die Verfügbarkeit von Yescarta muss bestätigt werden, bevor das Behandlungsschema zur Lymphodepletion begonnen wird.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

- *Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus intravenös verabreichtem Cyclophosphamid 500 mg/m² und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m² besteht, muss vor der Infusion von Yescarta verabreicht werden. Die hierfür empfohlenen Tage sind der 5., 4. und 3. Tag vor der Infusion von Yescarta.*

Prämedikation

- *Die Gabe von oralem Paracetamol 500–1.000 mg und intravenösem oder oralem (oder äquivalentem) Diphenhydramin 12,5 bis 25 mg ca. 1 Stunde vor der Yescarta-Infusion wird empfohlen.*
- *Die prophylaktische Anwendung systemischer Kortikosteroide wird nicht empfohlen, da diese die Aktivität von Yescarta beeinflussen kann.*

Überwachung

- *Die Patienten müssen in den ersten 10 Tagen nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollen eine Hospitalisierung für die ersten 10 Tage nach der*

Infusion, oder bei ersten Anzeichen oder Symptomen eines CRS und/oder neurologischer Ereignisse, in Erwägung ziehen.

- *Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion ist der Patient nach Ermessen des Arztes zu überwachen.*
- *Patienten müssen angewiesen werden, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.*

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 Patienten-Identifizierungsmerkmalen 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
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.8
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.9
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.9
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.10
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
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.9
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CVP	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
FCM	Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron
FL	follikuläres Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
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
KHEntG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
MCP	Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
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 folliculäre Lymphom (FL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [1]. Demnach wird Axicabtagen-Ciloleucel im neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach 3 oder mehr systemischen Therapien angewendet.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß Gemeinsamem Bundesausschuss (G-BA) davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit FL aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den Kriterien der Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [GELF]), 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.

Unabhängig davon, dass das FL mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung in Anlehnung an die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA auf das rezidierte oder refraktäre FL der Grade 1 bis 3a. Das FL 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 Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 2022 [2] zu lymphoiden Tumoren grenzt mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „FL mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen FL (Grad 1 bis 3a) ab.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass das FL trotz therapeutischer Fortschritte eine chronische meist unheilbare Krankheit darstelle, die für eine Untergruppe an Patientinnen und Patienten tödlich verlaufe. Obwohl Patientinnen und Patienten auf die Induktionstherapie der Erstlinie noch gut ansprechen, nähmen mit zunehmender Therapielinie die Ansprechraten und Remissionsdauern ab, was zu ungünstigeren Prognosen und sinkender Lebensqualität

insbesondere bei Hochrisikopatientinnen und -patienten führe. Es bestehe daher ein therapeutischer Bedarf an neuen Therapien für Patientinnen und Patienten bei refraktärer und mehrfach rezidivierter Erkrankung nach mindestens 3 vorangegangenen Therapielinien, bei welchen in der aktuellen therapeutischen Situation laut pU von einem Versagen der verfügbaren Behandlungsoptionen auszugehen sei.

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

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in der folgenden 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)
1	Prävalenz des FL in Deutschland im Jahr 2018 ab 18 Jahren	-	3103–13 386
2	Prävalenz des FL in der GKV	88,1	2732–11 787
3a	Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer 1. Therapielinie	65,6	1794–7738
3b	Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer 2. Therapielinie	27,6	494–2133
3c	Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer 3. Therapielinie	34,8	172–742
3d	Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer 4. Therapielinie	36,6	63–271

FL: follikuläres Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Schritt 1: Prävalenz des FL in Deutschland im Jahr 2018 ab 18 Jahren

Der pU entnimmt die 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz des FL bei erwachsenen Patientinnen und Patienten aus einer beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) beauftragten Sonderauswertung [3-5]. Hierbei wurde die 1- und 5-Jahres-Prävalenz des FL der Jahre 2018 bzw. 2014 bis 2018 über die Codierung C82.- (FL) der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), identifiziert. Der pU erläutert, dass das ZfKD die 5-Jahres-Prävalenz abweichend von der üblichen Berechnungsmethode aus gezählten inzidenten Fällen ohne Einbezug von Sterberaten ermittelt hat (14 486 erwachsene Patientinnen und Patienten). Die kumulierten Todesfälle des 5-Jahres-Zeitraumes aufgrund eines FL (1100 Sterbefälle) werden vom pU daher im Rahmen einer eigenen Abfrage beim ZfKD abgerufen und von den Fallzahlen zur 5-Jahres-Prävalenz abgezogen [5]. Der pU bildet abschließend eine Spanne aus der 1-Jahres- und der 5-Jahres-Prävalenz abzüglich der Todesfälle (3103 bis 13 386 erwachsene Patientinnen und Patienten mit FL).

Schritt 2: Prävalenz des FL in der GKV

Der pU multipliziert die Anzahlen aus Schritt 1 mit einem angenommenen GKV-Anteil von 88,1 %.

Schritte 3a bis 3d: Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer Erst- bis Viertlinientherapie

Für die Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit FL und Erhalt einer Erst- bis Viertlinientherapie zieht der pU 2 Studien aus Spanien heran [6,7], aus welchen er die Anteile zum Übergang in verschiedene Therapielinien ableitet. In der Studie von Rivas-Delgado et al. (2019) [6] wurden 569 Patientinnen und Patienten mit FL, die zwischen 2001 und 2014 mit einem FL neu diagnostiziert wurden, im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse hinsichtlich ihrer Krankheitsprogression in Abhängigkeit der unterschiedlichen Therapielinien in einem Zeitraum von bis zu 14 Jahren beobachtet und untersucht. In der Studie von Mozas et al. (2020) [7] wurden 727 Patientinnen und Patienten, die zwischen 1980 und 2017 mit FL-Grad 1 bis 3a diagnostiziert wurden, ebenfalls mittels Überlebenszeitanalyse zur Krankheitsprogression in Abhängigkeit der unterschiedlichen Therapielinien untersucht. Der pU nutzt für seine Berechnungen eine Teilpopulation von 231 Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in der letzten (Teil-)Dekade von 2010 bis 2017 und medianem Follow-up von 3,2 Jahren. Der pU bildet aus den in beiden Studien angegebenen Anzahlen von Patientinnen und Patienten zu Beginn einer jeden Therapielinie das arithmetische Mittel (zu Therapielinie 1: 65,6 %, von Therapielinie 1 zu 2: 27,6 %, von Therapielinie 2 zu 3: 34,8 %). Für den Wechsel von Therapielinie 3 zu 4 nutzt der pU Patientenzahlen aus der Studie von Rivas-Delgado [6], da der Anteil zum Übergang (36,6 %) nur hier ableitbar ist. Anschließend multipliziert der pU die unter Schritt 2 ermittelte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit FL mit den einzelnen Anteilswerten zum Übergang in die verschiedenen Therapielinien und ermittelt schließlich für die GKV-Zielpopulation die Spanne von 63 bis 271 Patientinnen und Patienten.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar, weist jedoch methodische Mängel auf, wodurch die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt mit Unsicherheit behaftet ist. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden nachstehend beschrieben.

Zu Schritt 1: Prävalenz des FL in der Gesamtpopulation

Aus den Ausführungen des pU ist zu entnehmen, dass die 5-Jahres-Prävalenz aus inzidenten Fallzahlen ohne Berücksichtigung der Mortalitätsrate gebildet wurde. Die vom pU in Abzug gebrachten Sterbefälle beinhalten auch solche Personen, die über einen längeren Zeitraum als 5 Jahre erkrankt waren. Damit werden tendenziell zu viele Patientinnen und Patienten von der 5-Jahres-Prävalenz abgezogen.

Der pU gibt an, dass die ermittelten Prävalenzen eine Überschätzung darstellten, da in diesen auch Patientinnen und Patienten mit einem kutanen Follikelzentrumslymphom (ICD-10-Code

C82.6) und follikulärem Lymphom mit Grad 3b (ICD-10-Code C82.4) enthalten seien. Laut Korrespondenz des pU mit dem ZfKD erfolgte ein gesonderter Ausweis der Fallzahlen an Patientinnen und Patienten mit kutanem Follikelzentrumslymphom (ICD-10-Code C82.6) [3,4]. Die konkreten Zahlen sind in Modul 3 sowie den genannten Quellen nicht dargestellt. Es bleibt unklar, ob und in welchem Ausmaß die Fallzahlen zum kutanen Follikelzentrumslymphom im Dossier vom pU in der Gesamtzahl an Patientinnen und Patienten mit FL berücksichtigt werden sollten. Ebenso zeigt die Studie von Mozas et al. (2020) [7] eine 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit der betrachteten Dekade zwischen 81,2 % und 87,3 %. Vor diesem Hintergrund ergeben sich Unsicherheiten, inwieweit die Betrachtung eines 5-Jahreszeitraums ausreichend ist.

Zu Schritten 3a bis 3d: Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer Erst- bis Viertlinientherapie

Die Übertragbarkeit von aus inzidenten Fällen ermittelten Anteilswerte für den Übergang in die verschiedenen Therapielinien, die der pU aus den Studien von Mozas et al. (2020) [7] und Rivas-Delgado et al (2019) [6] entnimmt, auf prävalente Fälle ist nicht gewährleistet. Ebenso unterscheiden sich die Zeiträume seit Erstdiagnose in den Studien (Rivas-Delgado et al. [2019] [6]: bis zu 14 Jahre; Mozas et al. [2020] [7]: medianes Follow-up 3,2 Jahre) von denjenigen der Fälle aus den Vorschriften (bis zu 1 Jahr bzw. bis zu 5 Jahre).

Für die Ermittlung der Anteilswerte aus der Studie von Mozas et al. (2020) [7] bleibt unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten, die zunächst unter beobachtendem Abwarten nicht behandelt wurden, im weiteren Verlauf ausreichend berücksichtigt wurden. So bildet der pU zunächst einen Anteilswert für den Übergang in die 1. Therapielinie, indem er 69 Patientinnen und Patienten, die initial abwartend beobachtet wurden, von den 231 Patientinnen und Patienten ausschließt. Allerdings ist der Studie von Mozas et al. (2020) [7] zu entnehmen, dass 198 der 231 Patientinnen und Patienten behandelt wurden, sodass demnach auch ein Teil der ausgeschlossenen 69 Patientinnen und Patienten behandelt wurde.

Generell ist die Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer Viertlinientherapie für die Untergrenze vertretbar, da eine Viertlinientherapie impliziert, dass die betroffenen Patientinnen und Patienten bereits die im Anwendungsgebiet geforderte Mindestanzahl von 3 Therapien [1] erhalten haben. Die Zielpopulation umfasst jedoch auch Patientinnen und Patienten, für die eine Viertlinientherapie infrage kommt, die sie jedoch noch nicht erhalten haben.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und 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

Der pU prognostiziert die zukünftige Inzidenz sowie die 1- und 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten in den Jahren 2023 bis 2028, indem er aus den Fallzahlen der Sonderauswertung des ZfKD [5] jeweils die jährlichen Wachstumsraten ermittelt und aus diesen Durchschnittswerte bildet, mit denen er die Inzidenz und Prävalenzen des Jahres 2018 fortschreibt. Die durchschnittliche Wachstumsrate für die Inzidenz ist demnach $-0,22\%$, für die 1-Jahres-Prävalenz $-2,26\%$ und für die 5-Jahres-Prävalenz $0,06\%$. Dementsprechend geht der pU von einer leicht abnehmenden Inzidenz sowie einer leicht abnehmenden bis nahezu stabilen Prävalenz für die kommenden 5 Jahre 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 ^a	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 3 oder mehr systemischen Therapien ^{b, c}	63–271	Die Angabe des pU ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe sind <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unsicherheiten in der Herleitung der Prävalenz des follikulären Lymphoms und ▪ die eingeschränkte Übertragbarkeit von Anteilswerten zu Therapielinien aus den herangezogenen Studien auf die Prävalenz.

a. Angabe des pU

b. 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.

c. 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 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.

DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation

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.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt: patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von

- Bendamustin,
- Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP),
- Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison (CVP),
- Chlorambucil,
- Cyclophosphamid,
- Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison (MCP),
- Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron (FCM) in Kombination mit Rituximab,

jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie;

- Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid in Kombination mit Rituximab,
- Rituximab-Monotherapie,
- [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan.

Der pU gibt an, aus Gründen der Übersichtlichkeit in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) nur Angaben zur Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit den geringsten und höchsten Kosten darzustellen. Aus Sicht des pU sind dies die Rituximab-Monotherapie (geringste Kosten) und Tisagenlecleucel (höchste Kosten), wobei die Angaben des pU zu Tisagenlecleucel nicht dargestellt und nicht kommentiert werden, da Tisagenlecleucel nicht Bestandteil der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Darüber hinaus macht der pU in einer separaten Tabellenkalkulation [8] Angaben für weitere – jedoch nicht alle – der vom G-BA genannten Optionen.

Da die Angaben des pU zu Tisagenlecleucel aus den oben genannten Gründen für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind, werden stattdessen die Angaben zu den Kosten von Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie dargestellt und kommentiert, da es sich den Angaben des pU zufolge dabei

um die Option mit nächstniedrigeren Kosten handelt. Auch die detaillierten Angaben zur Rituximab-Erhaltungstherapie im Rahmen der Rituximab-Monotherapie befinden sich in der separaten Tabellenkalkulation des pU [8].

II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt – in Übereinstimmung mit der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [1] – eine 1-malige Gabe des Wirkstoffs an.

Für die Rituximab-Monotherapie setzt der pU insgesamt 7 Gaben (Induktions- und Erhaltungstherapie) an. Der Fachinformation [9] lässt sich jedoch entnehmen, dass nach einem Ansprechen auf die Induktionstherapie (4 Gaben) weitere 4 Gaben empfohlen werden.

Für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechen die Angaben des pU den Fachinformationen [10,11]. Die Kombinationstherapie erfolgt in 6 Zyklen à 28 Tagen, die Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab als 1 Gabe alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression, je nachdem, was zuerst eintritt. Der pU betrachtet für diese Therapie das 1. Jahr. Für die Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab setzt er 3 Gaben an, wobei rechnerisch eine in der Nachkommastelle höhere Anzahl an Gaben für das 1. Behandlungsjahr ansetzbar wäre.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels entsprechen den Angaben in der Fachinformation [1]. Axicabtagen-Ciloleucel wird in der Indikation FL bei Erwachsenen gewichtsabhängig mit einer Zieldosis von 2×10^6 chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-positiven, lebensfähigen Anti-CD19-T-Zellen pro kg Körpergewicht infundiert.

Für die Wirkstoffe Rituximab und Bendamustin richtet sich der Verbrauch nach der Körperoberfläche (KOF) der Patientin bzw. des Patienten [9,11]. Für seine Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [12] zugrunde. Die KOF ermittelt er mithilfe der DuBois-Formel (Ergebnis: $1,91 \text{ m}^2$).

Die empfohlene Dosis von Rituximab in der Monotherapie beträgt gemäß Fachinformation [9] 375 mg/m^2 KOF. Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Rituximab entsprechen der Fachinformation. Der pU berücksichtigt in seiner Berechnung (insgesamt 7 Gaben) nicht den Verwurf, der zum Ende der Therapie aus dem nicht benötigten Rest der von ihm angesetzten Packungen resultiert.

Für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab entsprechen die Angaben des pU zum Verbrauch von Bendamustin pro Gabe denjenigen der Fachinformation von Obinutuzumab im

dortigen Abschnitt 5.1 im Zusammenhang mit der dort beschriebenen klinischen Phase-III-Studie GAO4753g/GADOLIN [10]. Demnach beträgt der Verbrauch 90mg/m² KOF pro Tag an den Tagen 1 und 2 von insgesamt 6 Zyklen zu je 28 Tagen. Bei Bendamustin berücksichtigt der pU in seiner Berechnung nicht den Verwurf, der zum Ende der 6 Behandlungszyklen aus dem nicht benötigten Rest der von ihm angesetzten Packungen resultiert. Der vom pU angegebene Verbrauch von Obinutuzumab entspricht der Fachinformation [10].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Axicabtagen-Ciloleucel entspricht der vom pU angegebene Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023. Auch die vom pU angegebenen Kosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie stimmen mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023 überein.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [13] hat die Leistung „Gabe von Chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2023 krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte für die Kosten von Axicabtagen-Ciloleucel vereinbart werden können.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er den Fachinformationen [1,10,11] entnimmt, sind größtenteils nachvollziehbar. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

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 m² 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 01.03.2023 wieder. Er berücksichtigt allerdings nicht den Verwurf, der sich zum Ende der LDC aus dem nicht benötigten Rest der von ihm angesetzten Packungen ergibt. Dies führt zu einer Unterschätzung der Kosten für die LDC im ambulanten Bereich. Zusätzliche Kosten für die Infusionstherapie bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt. 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 [14,15].

Zusätzlich berücksichtigt der pU ambulante Kosten für das gemäß der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [1] notwendige Screening auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus und das humane Immundefizienzvirus. Dies ist nachvollziehbar.

Im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel fallen weitere Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (Diagnosebezogene-Fallgruppe[DRG]-Erlös) abgerechnet werden können. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC [1]. Es können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie den krankenhausesindividuellen NUB-Entgelten für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden. Solche Entgelte werden vom pU nicht angesetzt.

Für die Rituximab-Monotherapie berücksichtigt der pU zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Form einer Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum (Paracetamol) und einem Antihistaminikum (Diphenhydramin) sowie Tests auf das Hepatitis-B-Virus. Dies ist nachvollziehbar. Es werden keine Kosten für die laut Fachinformation [9] vorzunehmende Bestimmung der Neutrophilenanzahl im Blut vor jedem Zyklus und bis zu 6 Monate nach der Behandlung vom pU veranschlagt. Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab setzt der pU ebenfalls nicht an.

Für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie setzt der pU Kosten für Tests auf das Hepatitis-B-Virus gemäß Fachinformationen [10,11] an. Dies ist plausibel. Der pU setzt keine Kosten für die Prämedikation mit einem Analgetikum / Antipyretikum und einem Antihistaminikum an. Zusätzliche Kosten für die Infusionstherapie sind in der Darstellung des pU nicht enthalten.

Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Rituximab-Monotherapie (Induktions- und Erhaltungstherapie) sowie für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [14,15].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Axicabtagen-Ciloleucel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 283 300,64 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Angabe zu den Arzneimittelkosten (Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer) ist plausibel. Es können jedoch davon abweichende krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte vereinbart werden. Die vom pU

unter den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen angesetzten Kosten für die LDC sind unterschätzt. Es bleiben weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Laborleistungen) im Falle der ambulanten Durchführung der LDC unberücksichtigt. Es fallen außerdem weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können. Die Kosten gemäß Hilfstaxe, die aus der LDC resultieren, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [14,15].

Für die Rituximab-Monotherapie beinhalten die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die angegebenen Arzneimittelkosten für die Induktionstherapie sind plausibel und für die sich daran anschließende Therapiephase bei Ansprechen auf die Induktionstherapie unterschätzt. Es ergeben sich weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Laborleistungen; Infusionstherapie), die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [14,15]. Die Jahrestherapiekosten für die Erhaltungstherapie sind insgesamt unterschätzt.

Für Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie beinhalten die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Es wird das vom pU betrachtete 1. Jahr dieser Therapie bewertet. Die Kosten nach dem 1. Jahr weichen ab. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind (bei der vom pU veranschlagten Anzahl an Gaben mit Obinutuzumab) in der Größenordnung plausibel. Es ergeben sich weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt (z. B. Laborleistungen, Infusionstherapie und Prämedikation). Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [14,15].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach 3 oder mehr systemischen Therapien	282 000	700,64	600	283 300,64	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt vereinbart werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind, ausgehend von einer ambulanten Durchführung der LDC, unterschätzt. Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel an. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können unter der Annahme einer ambulanten Durchführung der LDC je nach Höhe des Zuschlags je Zubereitung abweichen [14,15].
patientenindividuelle Therapie ^b unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes						In der vorliegenden Bewertung werden nur ausgewählte vom pU vorgelegte Angaben dargestellt und kommentiert. Zur Begründung für diese Vorgehensweise siehe Kapitel II 2.
Rituximab-Monotherapie Induktionstherapie		10 630,44	38,04	400	11 068,48	Die angegebenen Arzneimittelkosten für die Induktionstherapie sind plausibel. Es ergeben sich weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [14,15]. Die Jahrestherapiekosten für die Erhaltungstherapie sind insgesamt unterschätzt.
Erhaltungstherapie	7972,83	19,98	300	8292,33		

Tabelle 3: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung		32 234,30	11,40	2300	34 545,70	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind (bei der vom pU veranschlagten Anzahl an Gaben mit Obinutuzumab) für das 1. Jahr in der Größenordnung plausibel. Es ergeben sich weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des Zuschlags je Zubereitung abweichen [14,15]. Die Kosten nach dem 1. Jahr weichen ab.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. unter Auswahl von: Bendamustin, CHOP, CVP, Chlorambucil, Cyclophosphamid, MCP, FCM in Kombination mit Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid in Kombination mit Rituximab, Rituximab-Monotherapie, [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MCP: Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel ausschließlich in stationären Einrichtungen erfolgen werde, die die Mindestanforderungen für ein Höchstmaß an Sicherheit erfüllen. Der pU führt weiter aus, dass aufgrund der grundsätzlich patientenindividuellen Behandlung die tatsächliche Fallzahl der Zielpopulation geringer sein könnte. Zu Kontraindikationen bemerkt der pU, dass mangels geeigneter Angaben zu Anteilen an Patientinnen und Patienten mit entsprechender Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff bzw. der vorgelagerten Chemotherapie keine Einschränkung der Zielpopulation vorzunehmen sei. Therapieabbrüche seien nicht relevant, da Axicabtagen-Ciloleucel als Einmalgabe verabreicht wird.

II 3 Literatur

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

1. Kite Pharma. Fachinformation Yescarta Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). 2022.
2. 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://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Änderungsbescheid zum Antrag von Gilead Sciences vom 24.01.2022 auf Nutzung des Datensatzes nach § 8 Bundeskrebregisterdatengesetz. Stand 22. März. 2022.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Bescheid zum Antrag von Gilead Sciences vom 24.01.2022 auf Nutzung des Datensatzes des Zentrums für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut nach § 8 Bundeskrebregisterdatengesetz Stand: 25. Februar. 2022.
5. Gilead Sciences. Epidemiologische Berechnungen - Follikuläres Lymphom. 2023.
6. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 2019; 184(5): 753-759. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.15708>.
7. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J* 2020; 10(3): 31. <https://dx.doi.org/10.1038/s41408-020-0299-0>.
8. Gilead Sciences. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023.
9. Sandoz. Fachinformation Rixathon Konzentrat (Rituximab). 2023.
10. Roche. Gazyvaro [online]. 2022 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. BaxterOncology. Bendamustin Baxter 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 14.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.

13. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 08.03.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf.

14. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/anzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

15. 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: 22.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.