

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 diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach 2 oder mehr systemischen Therapien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^{c, d} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL), ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP, ▪ dosisadjustiertes EPOCH, ▪ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL), ▪ Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), ▪ Monotherapie Pixantron, ▪ Bestrahlung, ▪ BSC

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.
 c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
 d. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidivierten / refraktären DLBCL / PMBCL nach ≥ 2 Vortherapien 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 Satz 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.

Az: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; CAR: chimärer Antigenrezeptor; BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch

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 nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL und PMBCL nach mindestens 2 oder mehr systemischen Therapien 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 als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts zum Urteil vom 22.02.2023 (Aktenzeichen: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 2 benennt der pU in Modul 3 A des Dossiers für die gesamte Zulassungspopulation – ohne Differenzierung zwischen den beiden Fragestellungen – eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren Chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie (Tisagenlecleucel und Lisocabtagen maraleucel) und autologe oder allogene Stammzelltransplantation, als zweckmäßige Vergleichstherapie. Weitere Therapieoptionen berücksichtigt der pU nicht, da sie gemäß S3-Leitlinie im Gegensatz zu den CAR-T-Zellen und Stammzelltransplantationen keine Therapiestrategien mit primär kurativer Intention darstellten.

Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten Fragestellungen (Populationen und zugehörige zweckmäßige Vergleichstherapien). Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Da für keine der vom G-BA benannten Fragestellungen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung der 2 Fragestellungen nachfolgend gemeinsam.

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Axicabtagen-Ciloleucel durch und identifiziert die 1-armige Zulassungsstudie Studie ZUMA-1. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU unter weitere Untersuchungen vorgelegten Daten nicht für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind. Im Dossier liegen jedoch bereits Hinweise darauf vor, dass

der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen potenziell unvollständig ist. Dies wird im Folgenden erläutert.

Informationsbeschaffung der im Dossier dargestellten Evidenz nicht nachvollziehbar

Für seine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Axicabtagen-Ciloleucel gibt der pU an, retrospektive Studien auszuschließen, schließt jedoch für die Ableitung des Zusatznutzens die retrospektive Studie Bachy 2022 ein.

Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt der pU in Modul 4 A nicht. Er definiert weder Ein- und Ausschlusskriterien für eine Suche nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Therapie noch ist in Modul 4 A eine gezielte Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dokumentiert. Es ist daher unklar, ob der Studienpool aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie vollständig ist.

Insgesamt ist die Informationsbeschaffung der im Dossier dargestellten Evidenz nicht nachvollziehbar.

Darstellung und Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Der pU zieht die Ergebnisse aus den Studien Bachy 2022 und ZUMA-1 als primäre Evidenz heran. Als unterstützende Evidenz legt der pU Ergebnisse aus einer Metaanalyse zu publizierten Registerstudien für einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel und deskriptive Daten aus der Studie EUPAS32539 zu Axicabtagen-Ciloleucel aus dem aktuellen Bericht des European-Society-for-Blood-and-Marrow-Transplantation(EBMT)-Registers vor. Studien gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe legt der pU nicht vor.

Auf eine erneute Betrachtung der Studie SCHOLAR-1, die der pU im Dossier zwar als relevante Studie benennt, jedoch nicht für die Nutzenbewertung heranzieht, verzichtet der pU, da die Studie aufgrund des sich stark veränderten Versorgungskontextes die zweckmäßige Therapie nicht mehr adäquat abbildet. Das Vorgehen des pU zum Ausschluss der Studie SCHOLAR-1 ist sachgerecht. Der Versorgungskontext im zu bewertenden Anwendungsgebiet hat sich durch die Zulassung neuerer Therapieoptionen wie Tafasitamab, Polatuzumab Vedotin und CAR-T-Zellen verändert. Die Studie SCHOLAR-1 wird für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht weiter betrachtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund unterschiedlicher Aspekte nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Vom pU primär herangezogene Evidenz

Die vom pU als primäre Evidenz herangezogene Studie Bachy 2022 ist eine retrospektive Auswertung von Daten aus dem französischen Register DESCAR-T für einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel in mittels Propensity Score adjustierten Populationen.

Register DESCAR-T

In das französische Register DESCAR-T können Patientinnen und Patienten sowohl retrospektiv (ab dem 01.07.2018 bis zur Aufstellung des Registers) als auch prospektiv (ab Feststellung der Eignung einer CAR-T-Zelltherapie oder durch Teilnahme an einer klinischen Studie) eingeschlossen werden, sofern sie mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelt werden oder die Indikation einer CAR-T-Zelltherapie gestellt ist.

Gemäß Protokoll zum Register ist der primäre Endpunkt Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen Feststellung der Eignung einer CAR-T-Zelltherapie bis zum Tod. Sekundäre Endpunkte umfassen Ansprechen, Gesamtüberleben ab Infusion der CAR-T-Zellen, progressionsfreies Überleben (PFS), gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Ein statistischen Analyseplan (SAP) oder ein aktueller Studienbericht, die gemäß Protokoll erstellt werden sollen, liegen nicht vor.

Studie Bachy 2022

In die retrospektive Studie Bachy 2022 wurden Patientinnen und Patienten mit DLBCL mit mindestens 2 vorangegangenen systemischen Therapien, die zwischen Dezember 2019 und Oktober 2021 mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel behandelt und im Register DESCAR-T erfasst wurden, eingeschlossen.

Primärer Endpunkt war PFS ab Infusion der CAR-T-Zelle. Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben ab Infusion, Ansprechen und spezifische UEs (hämatologische Toxizität, Zytokinfreisetzungssyndrom [CRS] und immuneffektorzellosoziiertes Neurotoxizitätssyndrom [ICANS]).

In die Studie Bachy 2022 wurden 809 Patientinnen und Patienten mit DLBCL und mindestens 2 vorangegangenen systemischen Therapien aus dem Register DESCAR-T eingeschlossen. Von diesen erhielten 729 Patientinnen und Patienten eine Infusion mit einer CAR-T-Zelle (Axicabtagen-Ciloleucel [n = 452] und Tisagenlecleucel [n = 277]). Nach Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit PMBCL und > 25 % fehlenden Werten verblieben 672 infundierte Patientinnen und Patienten (Axicabtagen-Ciloleucel [n = 419] und Tisagenlecleucel [n = 253]), die für ein 1:1-Matching mittels Propensity-Score-Adjustierung herangezogen wurden. Für die Adjustierung wurden 14 mögliche Confounder (Störgrößen) berücksichtigt, die zu einer 1:1-gematchten Population von 418 Patientinnen und Patienten führt.

In der Studie Bachy 2022 liegen zu allen Endpunkten Ergebnisse für die mittels Propensity-Score 1:1-gematchten Population vor. Außerdem wurden zu allen Endpunkten der Wirksamkeit Inverse-Probability-of-Treatment-Weighting(IPTW)-Analysen unter Berücksichtigung derselben 14 Confounder durchgeführt. Darüber hinaus liegen Propensity-Score- und IPTW-Analysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben ab Infusion, PFS ab Infusion und Dauer des Ansprechens (DOR) für Patientinnen und Patienten ohne fehlende Werte (Complete-Case-Analyse) sowie Propensity-Score- und IPTW-Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben ab Bestellung der CAR-T-Zellen vor.

Der pU legt aus der Studie Bachy 2022 Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben ab Infusion, PFS ab Infusion, Gesamtansprechrate (ORR), DOR sowie spezifische UEs (hämatologische Toxizität, CRS und ICANS) für die mittels Propensity Score 1:1-gematchte Population vor. Zusätzlich übernimmt er die Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben ab Bestellung der CAR-T-Zellen. Nicht vorgelegt werden die in der Publikation Bachy 2022 vorhandenen IPTW-Analysen und Complete-Case-Analysen.

Keine Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Studie Bachy 2022 möglich

Für die retrospektive Studie Bachy 2022 liegen, außer der methodischen Beschreibung in der Publikation, keine Unterlagen zur Studienplanung und zu den statistischen Analysen in Form eines Studienprotokolls sowie eines SAP vor. Dies ist jedoch erforderlich, auch dann, wenn nicht randomisierte Vergleiche auf bereits vorliegenden Daten basieren. Somit bleibt unklar, inwieweit die vorgelegten Auswertungen präspezifiziert waren bzw. ob weitere Auswertungen geplant waren.

Darüber hinaus liegen in der Studie Bachy 2022 neben dem Gesamtüberleben nur Ergebnisse zu einzelnen spezifischen UEs als patientenrelevante Endpunkte vor, sodass eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung anhand der Ergebnisse der Studie Bachy 2022 nicht möglich ist.

In der Studie Bachy 2022 ist weder eine systematische Identifikation von potenziell relevanten Confoundern beschrieben noch ist die Auswahl der für die Propensity-Score-Adjustierung und IPTW-Analyse berücksichtigten Confounder begründet. Der pU macht in Modul 4 A ebenfalls keine weiterführenden Angaben zur Suche und Auswahl der berücksichtigten Confounder. Im Gegensatz zum Protokoll des Registers DESCAR-T, wonach alle Patientinnen und Patienten ab der Therapieentscheidung beobachtet werden sollen, erfolgte in der Studie Bachy 2022 die Beobachtung für alle Endpunkte ab der Infusion. Somit ist in den Auswertungen in der Studie Bachy 2022 das Intention-to-treat(ITT)-Prinzip verletzt.

Insgesamt ist die Studie Bachy 2022 aus den beschriebenen Gründen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Studie ZUMA-1

Die Studie ZUMA-1 ist eine 1-armige Phase-1 / 2-Studie zur Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem DLBCL, PMBCL oder transformiertem follikulären Lymphom (tFL) nach ≥ 1 Chemotherapielinie, inklusive einem Cluster-of-Differentiation(CD)20-Antikörper und einem Anthrazyklin, oder einem Rezidiv ≤ 12 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation eingeschlossen wurden.

In Phase 1 der Studie ZUMA-1 wurden unterschiedliche Regime einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit unterschiedlichen CAR-T-Zell-Dosierungen zur Bestimmung der dosislimitierenden Toxizität getestet. Die Phase 2 der Studie umfasst die pivotalen Kohorten 1 und 2, die für die vorliegende Fragestellung potenziell relevant sind.

In den Kohorten 1 und 2 der Studie wurden die Patientinnen und Patienten i. v. 1-malig mit einer Zieldosis von 2×10^6 lebensfähigen CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht bzw. einer Maximaldosis von 2×10^8 lebensfähigen CAR-T-Zellen ab einem Körpergewicht von 100 kg behandelt. Eine Brückentherapie im Zeitraum zwischen Leukapherese und Infusion der CAR-T-Zellen war in den Kohorten 1 und 2 nicht erlaubt. Insgesamt wurden in Phase 2 der Studie ZUMA-1 111 Patientinnen und Patienten abhängig von ihrer Krankheitssubentität in die Kohorte 1 (DLBCL; n = 81) oder in die Kohorte 2 (PMBCL oder tFL; n = 30) eingeschlossen. Von diesen erhielten 101 Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Axicabtagen-Ciloleucel-Behandlung (Kohorte 1: n = 77, Kohorte 2: n = 24).

Primärer Endpunkt der Studie war die ORR, sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, PFS und UEs.

Der pU stellt in Modul 4 A sowohl für die ITT-Population (N = 111) als auch für die modifizierte ITT-Population (mITT), die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhielten (N = 101) dar.

Keine Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der nicht kontrollierten Studie ZUMA-1 möglich

Die Ergebnisse aus der Studie ZUMA-1 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Zudem ist durch das Verbot einer Brückentherapie die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ZUMA-1 auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt.

Vom pU unterstützend herangezogene Evidenz

In Modul 4 A legt der pU als unterstützende Evidenz einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel aus einer Metaanalyse aus publizierten Registerdaten und zusätzlich Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Bericht zur Studie EUPAS32539 vor.

Metaanalyse aus publizierten Registerdaten

Für die vom pU vorgelegte Metaanalyse aus publizierten Registerstudien wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Embase und MEDLINE durchgeführt. Eingeschlossen wurden englischsprachige Publikationen ab 2017 zu prospektiven und retrospektiven Beobachtungsstudien mit Patientinnen und Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom (LBCL), die mit CAR-T-Zellen (Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel oder Lisocabtagen maraleucel) behandelt wurden. Die Studien konnten entweder keinen Komparator oder CAR-T-Zellen als Komparator haben und mussten Ergebnisse zu Endpunkten zur Wirksamkeit und / oder Sicherheit beinhalten.

In Modul 4 A gibt der pU an, dass die beschriebene Literaturrecherche nach Ausschluss von Publikationen, in denen Ergebnisse zu Interventionen außer Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel oder keine vergleichenden quantitativen Ergebnisse zu diesen beiden Interventionen berichtet wurden, 14 Patientenkohorten für einen komparativen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel ergab. Der pU berücksichtigt für die anschließende Metaanalyse aus publizierten Registerstudien nur die Ergebnisse einzelner großer Studien.

Der pU legt für einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Tisagenlecleucel metaanalytisch zusammengefasste Ergebnisse aus adjustierten und nicht adjustierten Auswertungen zu den Endpunkten Ansprechen, Gesamtüberleben, PFS, CRS und Neurotoxizität vor. Anschließend stellt er diese Ergebnisse jeweils getrennt nach den beiden Wirkstoffen den Ergebnissen aus den jeweiligen Zulassungsstudien ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) und JULIET (Tisagenlecleucel) deskriptiv gegenüber.

Gründe für den Ausschluss der Daten aus der Metaanalyse aus publizierten Registerdaten

Der pU legt im Dossier lediglich die finalen Auswertungen und aggregierten Daten aus den in der Metaanalyse berücksichtigten Studien zu ausgewählten Registern vor. Den Angaben des pU in Modul 4 A lässt sich weder entnehmen, ob neben dem Kriterium „Größe der Studie“ weitere Kriterien für die Auswahl berücksichtigt wurden, noch findet sich eine Auflistung, welche Studienpublikationen in den jeweiligen Analysen berücksichtigt wurden. In der Metaanalyse werden außer für die spezifischen UEs CRS und Neurotoxizität für keine weiteren UE-Endpunkte Ergebnisse berichtet, sodass eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich ist. Ungeachtet dieser Einschränkungen ist jedoch aus den vorliegenden Informationen ersichtlich, dass in den berücksichtigten Studien das ITT-Prinzip nicht umgesetzt ist. Aufgrund der fehlenden Informationen kann darüber hinaus nicht abschließend beurteilt werden, ob alle Patientinnen und Patienten ins Anwendungsgebiet (DLBCL oder PMBCL ab Drittlinie) fallen und welcher Fragestellung die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zugeordnet werden können.

Die Informationsbeschaffung zur Identifikation der potenziell relevanten Studien für die Metaanalyse weist zusätzlich Mängel auf, die eine Vollständigkeit des Studienpools infrage stellen.

Studie EUPAS32539

Bei der Studie EUPAS32539 handelt es sich um eine multizentrische Beobachtungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien sowie Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach 3 oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die im Versorgungsalltag mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt werden. Primäre Endpunkte sind Auftreten, Art und Lokalisation von sekundären Tumoren sowie spezifische UEs. Sekundäre Endpunkte umfassen Gesamtüberleben, Zeit bis zur nächsten Therapie und Zeit bis zum Rückfall / zur Progression.

Die Daten zur Studie EUPAS32539 stammen aus dem EBMT-Register, in dem alle Patientinnen und Patienten, die unabhängig von einer zulassungskonformen Anwendung mit Axicabtagen-Ciloleucel in dazu qualifizierten, europäischen Zentren behandelt werden und eine Einwilligungserklärung abgeben, erfasst werden.

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse aus dem Zwischenbericht des EBMT-Registers vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 979 Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL nach mindestens 2 oder mehr systemischen Therapien eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten. Im Bericht liegen Auswertungen für 773 Patientinnen und Patienten vor, für die ein Follow-up-Formular zu Tag 100 vorlag. Der pU legt aus diesen Auswertungen Ergebnisse zu den Endpunkten Ansprechen und spezifische UEs (CRS und Neurotoxizität) deskriptiv vor.

Gründe für den Ausschluss der Daten aus der Studie EUPAS32539

Die Ergebnisse aus der retrospektiven Studie EUPAS32539 allein sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Die Erhebung von UEs ist auf einige spezifische UEs beschränkt und erlaubt somit keine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung. Aufgrund der Beobachtung der Patientinnen und Patienten erst ab der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel wird zudem das ITT-Prinzip verletzt. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei den 206 Patientinnen und Patienten, die trotz einer Infusion nicht ausgewertet wurden, das Follow-up-Formular aufgrund fehlender Informationen zu Komplikationen und / oder Toxizität nicht vorlag. Für 374 Patientinnen und Patienten fehlen zudem Angaben zur zulassungskonformen Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel. Somit sind die Auswertungen zur Studie EUPAS32539 mit mehreren Unsicherheiten behaftet.

Fazit

Zusammenfassend sind die vom pU vorgelegten Studien aus mehreren Gründen für eine Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Für die vom pU als primäre Evidenz für einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel vorgelegte Studie Bachy 2022 fehlen grundlegende Informationen zur Studienplanung und zur statistischen Methodik sowie zur Suche und Auswahl der berücksichtigten Confounder. Die vom pU primär herangezogene 1-armige Studie ZUMA-1 erlaubt keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In die vom pU vorgelegten Auswertungen aus der Studie Bachy 2022, der Metaanalyse aus publizierten Registerdaten und der Studie EUPAS32539 gehen zudem nur Patientinnen und Patienten ein, die eine Infusion mit den CAR-T-Zellen erhielten, wodurch das ITT-Prinzip verletzt ist. Außerdem erfolgte in diesen 3 Studien bis auf einige spezifische UEs keine vollständige Erfassung von UEs, weshalb für diese Studien keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich ist.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich für beide Fragestellungen 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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^{c, d} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL), ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie 	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP, ▪ dosisadjustiertes EPOCH, ▪ Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL), ▪ Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), ▪ Monotherapie Pixantron, ▪ Bestrahlung, ▪ BSC 	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.
 c. Bei der Auswahl der Therapieoptionen ist die Vortherapie der Patientinnen und Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie, einer autologen Stammzelltransplantation oder allogenen Stammzelltransplantation entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden, kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
 d. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidivierten / refraktären DLBCL / PMBCL nach ≥ 2 Vortherapien 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 Satz 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.

Az: Aktenzeichen; BSC: Best supportive Care; CAR: chimärer Antigenrezeptor; BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 und der Bewertung nach Fristablauf 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.