

## **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 30.06.2023 übermittelt. Unabhängig von der Fragestellung des zuvor genannten Auftrags hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung und Darstellung (methodische Prüfung und Darlegung der Ergebnisse) der Studie ZUMA-7 beauftragt.

### **Fragestellung**

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die		
1	eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation <sup>c</sup> bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt <sup>d</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>e</sup> unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pola-BR<sup>f</sup></li> <li>▪ Tafasitamab + Lenalidomid<sup>f</sup></li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellung 2) 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 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und dass sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher wird eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht erachtet.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Kombinationstherapie aus Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA für beide Fragestellungen 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 Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. die Behandlung (bei Fragestellung 2) von Erwachsenen mit DLBCL oder HGBL, die

innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie (HDCT) infrage bzw. nicht infrage kommt, sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Zudem weist der G-BA zu allen Fragestellungen darauf hin, dass 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, 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 kommen.

Der pU folgt für Fragestellung 1 zwar der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Hochdosistherapie (HDCT) mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, weicht jedoch von den festgelegten Induktionstherapien ab und legt stattdessen eine Induktionstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für Fragestellung 2 folgt der pU der vom G-BA festgelegten Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßiger Vergleichstherapie, beschränkt die Auswahl der Therapien dabei jedoch nicht auf die beiden vom G-BA festgelegten Wirkstoffkombinationen, sondern benennt weitere Optionen.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung erfolgt für die in Tabelle 2 aufgeführten Fragestellungen.

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

### **Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt**

#### ***Studienpool und Studiendesign***

Für den Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber Induktionstherapie gefolgt von einer HDCT mit autologer SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (nachfolgend als Induktion + HDCT + autologe SZT bezeichnet) wird die Studie ZUMA-7 herangezogen.

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

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie einschließlich eines gegen Cluster of Differentiation 20 (CD20) gerichteten monoklonalen Antikörpers (außer bei CD20-negativem Tumor) und einem Anthrazyklin aufweisen. Es musste zudem das Ziel

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

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

Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation [2]. In der Zeit zwischen Leukapherese und Lymphodepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Brückentherapie mit Kortikosteroiden nach Maßgabe der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes erhalten.

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

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

#### *Limitationen der Studie – Brückentherapien*

Die CAR-T-Zelltherapie ist ein mehrstufiger Prozess beginnend mit der Leukapherese und gentechnischen Modifikation der T-Zellen. Die Herstellung der CAR-T-Zellen nimmt mehrere Wochen in Anspruch. Gemäß S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) sollen während der Wartezeit auf die CAR-T-Zellen zur Remissionsinduktion verschiedene Brückentherapieoptionen angeboten werden. In der Regel sind dies Chemoimmuntherapien, aber auch zielgerichtete Substanzen oder

Bestrahlung sind möglich. In der Studie ZUMA-7 war hingegen ausschließlich der Einsatz von Kortikosteroiden als Brückentherapie erlaubt, die bei 36 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eingesetzt wurde. Die Einschränkung der Brückentherapie auf Kortikosteroide in der Studie ZUMA-7 ist nicht sachgerecht und bildet den Versorgungskontext nur unzureichend ab. Dies stellt somit eine relevante Limitation der Studie ZUMA-7 dar.

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Der G-BA hat für Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit DLBCL oder HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine HDCT infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid (MINE) gefolgt von einer HDCT mit autologer oder allogener SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht mit Induktionstherapie, HDCT und SZT somit aus mehreren Komponenten. Für das im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 eingesetzte Regime liegt ein Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Induktionstherapie vor (R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP oder R-GDP anstelle von MINE), nicht aber für die HDCT und die SZT.

Rituximab- und platinbasierte Induktionsregime, wie die in der Studie ZUMA-7 maßgeblich eingesetzten Regime R-DHAP, R-ICE und R-GDP, haben sich seit langem in der klinischen Versorgungspraxis im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgesetzt. Es liegen keine Anzeichen dafür vor, dass eine Induktionstherapie mit diesen Regimen weniger effektiv ist als eine Induktionstherapie mit MINE. Daher kann in dieser spezifischen Datenkonstellation die Studie ZUMA-7 für die Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden, obwohl die in der Studie eingesetzten Induktionsregime nicht dem MINE-Schema entsprechen. Die Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde, wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt. Zudem lassen sich auf Basis der Ergebnisse der Studie aus diesem Grund keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Da jedoch ohnehin keine geeigneten Daten zur Nutzenbewertung vorliegen, bleibt die nicht vollständig umgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung (zur Begründung siehe weiter unten).

#### *Datenschnitte*

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

- 1. Datenschnitt vom 18.03.2021: primäre EFS Analyse, geplant nach 250 EFS-Ereignissen; stellt außerdem die 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben dar

- 2. Datenschnitt vom 25.01.2023: primäre Analyse zum OS, geplant nach etwa 210 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben oder spätestens 5 Jahre nach Randomisierung der ersten Patientin bzw. des ersten Patienten

Der 2. Datenschnitt vom 25.01.2023 ist aufgrund der fast 2 Jahre längeren Nachbeobachtungsdauer der relevante Datenschnitt für die Nutzenbewertung. Es liegen jedoch Probleme mit der Studiendurchführung sowie mit der Vollständigkeit der Daten vor, die im Folgenden erläutert werden.

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

Die potenziell datengetriebenen Änderungen des Studienprotokolls werden beim endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial berücksichtigt.

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 25.01.2023 wurden vom pU in Modul 4 A dargestellt und für seine Bewertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, allerdings fehlen im Dossier des pU zum 2. Datenschnitt unbegründet Ergebnisse zu relevanten Endpunkten. Das Fehlen dieser Daten würde eine inhaltliche Unvollständigkeit begründen. Da ein relevanter Anteil der Daten der Studie ZUMA-7 nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist, wird jedoch keine inhaltliche Unvollständigkeit festgestellt (zur Begründung siehe weiter unten).

### ***Verzerrungspotenzial***

Die Studie ZUMA-7 weist endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Dies ist darin begründet, dass Unsicherheiten bei der Studiendurchführung bestehen. Wie weiter

oben beschrieben, hat die EMA festgestellt, dass die Studiendurchführung und das Studienmonitoring nicht hinreichend sicher voneinander abgeschirmt waren, wodurch die beschriebenen Änderungen an den Auslösern für die Analysen potenziell datengetrieben waren. Diese potenzielle Verzerrung betrifft alle Datenschnitte und Endpunkte. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

### ***Ergebnisse***

Die vom pU vorgelegten Daten zu den relevanten Endpunkten Gesamtüberleben, Scheitern des kurativen Therapieansatzes, Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30]), Gesundheitszustand (erhoben mittels visueller Analogskala [VAS] des EQ-5D), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie zu Nebenwirkungen sind nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

#### *Gesamtüberleben*

Für die fehlende Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind 3 Punkte maßgeblich. Zum einen besteht aufgrund der potenziell datengetriebenen Studienprotokolländerungen bereits ein hohes endpunktübergreifendes und somit auch ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zum anderen fehlen für den relevanten 2. Datenschnitt Angaben zu den verabreichten Folgetherapien. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bedeutet das Scheitern des kurativen Therapieansatzes den Übergang in die 3. (weiterhin potenziell kurative) Therapielinie, für die laut S3-Leitlinie im Vergleichsarm vornehmlich Therapien mit CAR-T-Zellen infrage kommen. Ob die verabreichten Folgetherapien zum 2. Datenschnitt den Empfehlungen der S3-Leitlinie entsprechen, lässt sich aufgrund der fehlenden Angaben zu Folgetherapien nicht hinreichend klären. Des Weiteren ist der zum 2. Datenschnitt beobachtete Effekt beim Endpunkt Gesamtüberleben zwar statistisch signifikant, jedoch zeigt sich anhand der oberen Konfidenzintervallgrenze nur ein Effekt von geringem Ausmaß. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials, der fehlenden Angaben zu Folgetherapien zum 2. Datenschnitt sowie des geringen Ausmaßes des Effekts bleibt unklar, ob tatsächlich ein Vorteil für Axicabtagen-Ciloleucel im Endpunkt Gesamtüberleben vorliegt. Die Ergebnisse sind ohne weitere Informationen daher in der vorliegenden Datensituation nicht interpretierbar.

#### *Scheitern des kurativen Therapieansatzes*

Für den kombinierten Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes fehlen relevante Daten zum 2. Datenschnitt, es bestehen unerklärte Diskrepanzen zwischen der verblindeten zentralen Beurteilung und der Beurteilung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt zum 1. Datenschnitt und die Komponente neue Lymphomtherapie bildet das Scheitern des kurativen Ansatzes nicht hinreichend sicher ab. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

### *Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte zum 2. Datenschnitt, die Datenqualität (nicht berücksichtigte Patientinnen und Patienten sowie hoher Anteil fehlender Werte in den Auswertungen) ist unzureichend und zusätzlich legt der pU keine geeigneten Auswertungen vor. Die in der Studie ZUMA 7 erhobenen Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind somit nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

### *Endpunkte zu Nebenwirkungen*

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind nicht geeignet, da sie auf einer unvollständigen Analysepopulation beruhen und da bei potenziell deutlich unterschiedlicher Beobachtungsdauer keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt wurden.

### *Abschließende Einschätzung und Zusammenfassung*

Es bestehen gravierende Mängel in den vom pU vorgelegten Daten. Einige der oben beschriebenen Mängel zu Endpunkten können potenziell durch den pU adressiert werden (z. B. Auswertungspopulation und Ereigniszeitanalysen bei Endpunkten zu UEs und Unvollständigkeit der vorgelegten Daten). Andere Mängel (z. B. die unzureichende Datenqualität bei den patientenberichteten Endpunkten, die inkonsistenten Ergebnisse im Endpunkt EFS, die potenziell datengetriebenen Analysen aufgrund der nicht hinreichenden Abschirmung zwischen Studiendurchführung und Studienmonitoring und unzureichende Brückentherapien) sind hingegen in der Studiendurchführung begründet und daher nicht mehr zu beheben.

Zusammenfassend liegen für die relevante Fragestellung weder auf Nutzen- noch auf Schadensseite geeignete Daten für die Bewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Induktion + HDCT + autologe SZT vor. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung ist somit nicht möglich.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.



## **Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt**

### ***Ergebnisse***

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ALYCANTE***

Der pU führt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Axicabtagen-Ciloleucel durch und legt im Dossier Daten der 1-armigen Studie ALYCANTE vor. In dieser Studie wurden 62 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach einer Erstlinientherapie, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Die vom pU vorgelegte Evidenz der 1-armigen Studie ALYCANTE untersucht keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und ist daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

#### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Da für die vorliegende Fragestellung 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 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die			
1	eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>b</sup>	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation <sup>c</sup> bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt <sup>d</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>e</sup> unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pola-BR<sup>f</sup></li> <li>▪ Tafasitamab + Lenalidomid<sup>f</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellung 2) 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 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und dass sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher wird eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht erachtet.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Kombinationstherapie aus Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.