

Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und PMBCL, ab Drittlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-65

Version: 1.0

Stand: 27.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1639

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und PMBCL, ab Drittlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.07.2023

Interne Projektnummer

A23-65

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

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Can Ünal
- Erika Baumbach
- Reza Fathollah-Nejad
- Ulrich Grouven
- Claudia Kapp
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender

Schlagwörter

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

Keywords

Axicabtagene Ciloleucel, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, 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:

Axicabtagen-Ciloleucel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach 2 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 Dossiers 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 Dossievorlagen 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 Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.20
I 3.1 Darstellung und Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.22
I 3.1.1 Vom pU primär herangezogene Evidenz	I.23
I 3.1.1.1 Studie Bachy 2022.....	I.23
I 3.1.1.2 Studie ZUMA-1	I.26
I 3.1.2 Vom pU unterstützend herangezogene Evidenz.....	I.28
I 3.1.2.1 Metaanalyse aus publizierten Registerdaten	I.28
I 3.1.2.2 Studie EUPAS32539.....	I.30
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.33
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.34
I 6 Literatur	I.36
I Anhang A Suchstrategien.....	I.39
I Anhang B Übersicht über Evidenz des pU.....	I.40
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.42

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.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel	I.18
Tabelle 5: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens....	I.34
Tabelle 6: Übersicht der vom pU vorgelegten Evidenz und Gründe für deren Nichtverwertbarkeit	I.40

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DESCAR-T	Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HMM	Hospital Multidisciplinary Meeting (interdisziplinäre Krankenhauskonferenz)
ICANS	immuneffektorzellossoziiertes Neurotoxizitätssyndrom
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
LBCL	großzelliges B-Zell-Lymphom
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
LYSARC	The Lymphoma Academic Research Organisation
mITT	modifizierte Intention-to-treat-Population
ORR	Objective / Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tFL	transformiertes folliculäres Lymphom
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

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 abbilde. 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 immuneffektorzellassoziertes 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.

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 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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 4 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 [2] 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 in einem gemeinsamen Berichtsteil (siehe Kapitel I 3 bis I 5).

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 03.04.2023)

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

Direkter Vergleich

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.

Weitere Untersuchungen

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 [3].

Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch, benennt jedoch die von ihm gesponsorte Studie SCHOLAR-1 [4], die er anschließend allerdings nicht für die Nutzenbewertung heranzieht. Darüber hinaus zieht der pU die Studie Bachy 2022 [5] für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

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. Die Studie Bachy 2022, die der pU einschließt und anschließend als primäre Evidenz für seine Nutzenbewertung heranzieht (siehe Abschnitt I 3.1.1.1), ist jedoch eine retrospektive Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel anhand von Daten aus dem französischen Register für CAR-T-Zelltherapien (Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells [DESCAR-T]). Aus der im Dossier beschriebenen Informationsbeschaffung geht nicht hervor, wie der pU diese Studie identifiziert.

Der pU beschreibt in Modul 4 A seine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen zu Axicabtagen-Ciloleucel, macht jedoch keine Angaben zur Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es bleibt daher unklar, auf welcher Grundlage Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert und eingeschlossen wurden. Es ist daher unklar, ob der Studienpool aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie vollständig ist.

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

Ausschluss der Studie JapicCTI-183914 nicht nachvollziehbar

Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU für Axicabtagen-Ciloleucel wurde die Studie JapicCTI-183914 [6] identifiziert.

Die Studie JapicCTI-183914 ist eine 1-armige, multizentrische, offene Phase II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten aus Japan. Aus Modul 4 A ist ersichtlich, dass der pU die Studie JapicCTI-183914 bei seiner Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Studienregistern identifiziert, jedoch aufgrund falscher Patientenpopulation, fehlender Übertragbarkeit der Studienergebnisse und falschen Publikationstyps ausgeschlossen hat. Aus den zur Verfügung stehenden Informationen in der Primärpublikation von Kato 2022 [7] ist ersichtlich, dass die Studie JapicCTI-183914 und die vom pU herangezogene Zulassungsstudie ZUMA-1 (siehe Abschnitt I 3.1.1.2) in ihren Charakteristika vergleichbar sind. In die Studie JapicCTI-183914 wurden Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossen. Die Informationen zur Intervention sind zwar beschränkt, deuten aber auf keinen Einsatz hin, der nicht gemäß Fachinformation [8] wäre. Somit ist der Ausschlussgrund des pU nicht nachvollziehbar, unabhängig davon, ob die Studie JapicCTI-183914 letztlich zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet ist. Da der pU jedoch insgesamt keine geeigneten Daten für die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, bleibt dies ohne Konsequenz.

Fazit zur Informationsbeschaffung des pU

Zusammenfassend ist aufgrund der fehlenden Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der unvollständigen Dokumentation der durchgeführten Suche sowie der nicht nachvollziehbaren Auswahl der eingeschlossenen Studien der Studienpool des pU potenziell unvollständig. Ungeachtet dessen sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

I 3.1 Darstellung und Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

In Abschnitt 4.2.5.1 in Modul 4 A des Dossiers gibt der pU an, dass er die Studien ZUMA-1, Bachy 2022 und SCHOLAR-1 für seine Bewertung einschließt. Von diesen zieht der pU 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 [9] für einen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel und deskriptive Daten aus der Studie EUPAS32539 [10] zum Ansprechen und zu ausgewählten unerwünschten Ereignissen (UEs) nach einer Behandlung mit 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.

Die Studie SCHOLAR-1 wurde vom pU bereits im Rahmen der europäischen Zulassung [11] und der Orphan-Drug-Bewertungen (Vorgangsnummern des G-BA 2018-11-01-D-406, 2018-11-01-D-416 und 2022-05-15-D-820) [12-14] vorgelegt und für einen Vergleich einzelner Arme unterschiedlicher Studien herangezogen. Auf eine erneute Betrachtung der Studie SCHOLAR-1 im vorliegenden Dossier verzichtet der pU, da die Studie aufgrund des sich stark veränderten Versorgungskontextes die zweckmäßige Therapie nicht mehr adäquat abbilde. 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, die den in die Studie SCHOLAR-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht zur Verfügung standen, verändert (siehe auch tragende Gründe [15] zum Nutzenwertungsverfahren [Vorgangsnummer des G-BA 2022-05-15-D-820]). 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.

Eine Übersicht der vom pU vorgelegten Evidenz und der Hauptkritikpunkte, die zu deren Nichtberücksichtigung führen, kann Tabelle 6 entnommen werden.

I 3.1.1 Vom pU primär herangezogene Evidenz

I 3.1.1.1 Studie Bachy 2022

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. Der pU ist nicht Sponsor der Studie und basiert seine im Dossier dargestellten Ergebnisse auf der Publikation der Studie [5] sowie dem Protokoll [16] des DESCAR-T-Registers (Version 6.0 vom 30.11.2021), dessen Sponsor The Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC) ist.

Register DESCAR-T

Das französische Register DESCAR-T wurde eingerichtet, um Fragestellungen zum Gesundheitswesen, die durch CAR-T-Zelltherapien und deren Nutzung in der täglichen medizinischen Versorgung aufgeworfen werden, zu beantworten. Außerdem soll es bei Bedarf zusätzliche Daten für Gesundheitsbehörden liefern.

In das Register DESCAR-T können Patientinnen und Patienten sowohl retrospektiv als auch prospektiv eingeschlossen werden. Retrospektiv eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten, die vor der Einrichtung des Registers ab dem 01.07.2018 mit CAR-T-Zellen behandelt wurden. Prospektiv eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten, für die die Eignung bzw. Indikation einer CAR-T-Zelltherapie festgestellt wird oder die im Rahmen einer klinischen Studie in einer vom Register umfassten Indikation behandelt werden.

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. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen, unabhängig davon ob sie eine CAR-T-Zelltherapie erhalten, für 15 Jahre beobachtet werden.

Gemäß Protokoll zum Register DESCAR-T ist die Verfassung eines statistischen Analyseplans (SAP) und jährlicher Berichte vorgesehen. Ein SAP oder ein aktueller Studienbericht liegen mit dem Dossier jedoch nicht vor.

Studiencharakteristika und Design der 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 immuneffektorzellassoziertes 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, für die eine Eignung einer CAR-T-Zelltherapie festgestellt und Axicabtagen-Ciloleucel (n = 494) oder Tisagenlecleucel (n = 315) bestellt wurde. Von diesen erhielten 80 Patientinnen und Patienten keine Infusion, sodass 729 Patientinnen und Patienten eine Infusion mit einer CAR-T-Zelle (Axicabtagen-Ciloleucel [n = 452] oder Tisagenlecleucel [n = 277]) erhielten. Die häufigsten Gründe für eine Nichtdurchführung einer Infusion waren Progression der Krankheit oder Tod (n = 60). Nach Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit PMBCL (n = 34) und > 25 % fehlenden Werten (n = 23) 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 [N = 348]) sowie Propensity-Score- und IPTW-Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben ab Bestellung der CAR-T-Zellen vor.

Der Datenschnitt für die durchgeführten Auswertungen erfolgte am 18.10.2021. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 11,7 Monate.

Vom pU vorgelegte Daten aus der Studie Bachy 2022

Der pU übernimmt in Modul 4 A die Ergebnisse aus der Studie Bachy 2022 und legt die Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben ab Infusion, PFS ab Infusion, Gesamtansprechrates (ORR), DOR sowie spezifische UEs (hämatologische Toxizität, CRS und ICANS) für die mittels Propensity Score 1:1-gematchte Population vor. Zusätzlich übernimmt er aus der Studie Bachy 2022 die Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben ab Bestellung der CAR-T-Zellen. Für diese Auswertung wird genauso wie in Bachy 2022 kein Effektschätzer (z. B. in Form eines Hazard Ratio) berichtet. Nicht vorgelegt werden die in der Publikation Bachy 2022 vorhandenen IPTW-Analysen und Complete-Case-Analysen.

Unabhängig von der Eignung des Registers DESCAR-T zur Durchführung einer aussagekräftigen Registerstudie sind die vom pU vorgelegten Daten aus der Studie Bachy 2022 zur Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Keine Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Studie Bachy 2022 möglich

Bei der vom pU herangezogenen Studie Bachy 2022 handelt es sich um eine retrospektiv durchgeführte Studie, für die außer der methodischen Beschreibung in der Publikation keine Unterlagen zur Studienplanung und zu den statistischen Analysen in Form eines Studienprotokolls sowie eines SAP vorliegen. 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.

Ungeachtet der Unsicherheiten bezüglich der Studienplanung 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. Darüber hinaus ist die Studie Bachy 2022 auch aus folgenden Gründen nicht für die Ableitung geeignet.

Keine Angaben zur Identifizierung potenzieller Confounder

Da in nicht randomisierten Studien die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern, 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 (z. B. auf Basis wissenschaftlicher Literatur unter Einbindung von Fachexpertinnen und -experten) und in der Studienplanung präspezifiziert werden [17] (für ein beispielhaftes Vorgehen siehe Pufulete 2022 [18]). 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. Aus den vorliegenden Informationen zur Studie Bachy 2022 ist zudem nicht zu beurteilen, inwiefern die Auswahl der Confounder präspezifiziert war oder potenziell relevante Confounder nicht berücksichtigt wurden, weil sie im Datensatz des Registers DESCAR-T gar nicht oder nicht in ausreichendem Maße erhoben wurden.

Auswertungsstrategie ungeeignet

Für eine CAR-T-Zelltherapie werden patienteneigene T-Zellen mittels einer Leukapherese entnommen und anschließend genetisch modifiziert, bevor sie der Patientin bzw. dem Patienten infundiert werden können. Während der Zeit zwischen Therapieentscheidung und der Infusion kann sich die Krankheit verschlechtern, es können Brückentherapien erforderlich sein und die Patientinnen und Patienten können während dieser „Wartezeit“ versterben. So haben in der Studie Bachy 2022 80 der 809 Patientinnen und Patienten, für die eine CAR-T-Zelltherapie vorgesehen war, keine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel erhalten. Der Hauptgrund dafür war das Fortschreiten der Erkrankung oder das Versterben der Patientinnen und Patienten. 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 der Studie Bachy 2022 das Intention-to-treat(ITT)-Prinzip verletzt. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt Gesamtüberleben dar, für den zusätzlich Analysen ab Bestellung der CAR-T-Zellen vorliegen. Allerdings wird hierzu kein Effektschätzer berichtet. Für diese Population liegen zudem keine weiteren Informationen zu Patientencharakteristika oder nach der Adjustierung vor.

Zuordnung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu den Fragestellungen unklar

In der Studie Bachy 2022 hatten < 25 % der Patientinnen und Patienten eine vorangegangene Stammzelltransplantation. Angaben dazu, ob es sich dabei um eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation handelte, fehlen. Eine autologe Stammzelltransplantation war vor der Zulassung von CAR-T-Zellen für Patientinnen und Patienten mit DLBCL, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, die Standardtherapie in der Zweitlinie [2]. Folglich handelt es sich bei > 75 % der Patientinnen und Patienten in der Studie Bachy 2022 entweder größtenteils um solche, deren Erkrankung auf eine Induktionstherapie nicht ansprach, weshalb sie trotz Eignung für eine Hochdosistherapie keine autologe Stammzelltherapie erhielten (Fragestellung 1) oder um solche, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2). Anhand der vorliegenden Informationen und in Abwesenheit von konkreten Ein- und Ausschlusskriterien kann daher nicht hinreichend bewertet werden, welcher Fragestellung die in die Studie Bachy 2022 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zugeordnet werden können.

I 3.1.1.2 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 insgesamt 6 Kohorten, wobei Kohorte 1 und 2 die pivotalen Kohorten der Studie waren. Die Behandlung entsprach in den Kohorten 3 bis 6 nicht den Vorgaben gemäß Fachinformation [8]. Damit sind ausschließlich die pivotalen Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 für die vorliegende Fragestellung potenziell relevant.

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).

Nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel werden die Patientinnen und Patienten bis zu 15 Jahre nachbeobachtet.

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

Weitere Details zur Studie ZUMA-1 können auch der Nutzenbewertung A22-90 [19] sowie den Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel (Vorgangsnummer des G-BA 2022-05-15-D-820) [14] entnommen werden.

Datenschnitte

Für die Studie ZUMA-1 liegen laut pU 6 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 27.01.2017 (primärer Datenschnitt)
- Datenschnitt 2: 11.08.2017 (im Laufe des Zulassungsverfahrens nachgereichter Datenschnitt)
- Datenschnitt 3: 11.08.2018 (ungeplanter Interimsdatenschnitt)
- Datenschnitt 4: 11.08.2019 (ungeplanter Interimsdatenschnitt)
- Datenschnitt 5: 11.08.2020 (ungeplanter Interimsdatenschnitt)
- Datenschnitt 6: 11.08.2021 (ungeplanter Interimsdatenschnitt)

Die Datenschnitte 3 bis 6 waren nicht präspezifiziert und erfolgten im Rahmen jährlichen aktualisierten Sicherheits- sowie Interimsberichten alle 5 Jahre, die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) gefordert wurden.

Vorgelegte Ergebnisse

In Modul 4 A des Dossiers stellt der pU 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), Auswertungen zum Gesamtüberleben, zum PFS und zum Ansprechen für den Datenschnitt 11.08.2018 und ergänzend für den Datenschnitt 11.08.2021 dar. Für Endpunkte der UEs legt der pU nur Auswertungen zum Datenschnitt vom 11.08.2018 vor.

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

Der pU legt die Ergebnisse der 1-armigen Studie ZUMA-1 vor und führt deskriptive Auswertungen der Ergebnisse durch. 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 war in den pivotalen Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 eine Brückentherapie im Zeitraum zwischen Leukapherese und Infusion der CAR-T-Zellen nicht erlaubt. Gemäß S3-Leitlinie muss bei der Therapie des ≥ 2 . Rezidivs die Zeit bis zur Anwendbarkeit von CAR-T-Zellen möglichst ohne weiteren Progress der Grunderkrankung gestaltet werden, wofür zur Remissionsinduktion eine Brückentherapie angeboten werden sollte [2]. Durch das Verbot einer Brückentherapie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ZUMA-1 auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt.

I 3.1.2 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 [9] aus publizierten Registerdaten und zusätzlich Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Bericht [10] zur Studie EUPAS32539 vor.

I 3.1.2.1 Metaanalyse aus publizierten Registerdaten

Für die vom pU vorgelegte Metaanalyse aus publizierten Registerstudien wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken Embase und MEDLINE durchgeführt (Zeitpunkt der Recherche 21.07.2022). 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.

Publikationen zu Patientinnen und Patienten in klinischen Studien, RCTs, Fallstudien sowie Fallberichte und Publikationen mit einer Populationsgröße < 10 Patientinnen und Patienten wurden ausgeschlossen. Außerdem erfolgte eine Handsuche von 15 Konferenzen.

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, verblieben 14 Patientenkohorten für einen komparativen Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Tisagenlecleucel.

Für die anschließende Metaanalyse aus publizierten Registerstudien gibt der pU an, nur die Ergebnisse einzelner großer Studien zu berücksichtigen. Darunter sind Studien zu folgenden Registern: Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) aus den USA, DESCAR-T aus Frankreich, Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea / Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GELTAMO / GETH) aus Spanien, German Lymphoma Alliance / Deutsches Register für Stammzelltransplantation (GLA / DRST) aus Deutschland, Societa Italiana di Ematologia (SIE) aus Italien und UK10 aus dem Vereinigten Königreich.

Vorgelegte Ergebnisse

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 getrennt nach dem einzelnen Wirkstoff den Ergebnissen aus den jeweiligen Zulassungsstudien ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) und JULIET [20] (Tisagenlecleucel) deskriptiv gegenüber.

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

Der pU legt im Dossier lediglich die finalen Auswertungen und aggregierten Daten aus den in der Metaanalyse berücksichtigten Studien zu ausgewählten Registern vor. Gründe für die Berücksichtigung von diesen Studien außer deren Größe gibt der pU in Modul 4 A nicht an. In den vom pU vorgelegten Auswertungen ist zudem das SIE-Register aus Italien nicht berücksichtigt. Eine Begründung dafür gibt der pU ebenfalls nicht an. Eine Auflistung der für die einzelnen Analysen berücksichtigten Studienpublikationen werden vom pU nicht vorgelegt. Bis auf die Publikationen zu den Registern DESCAR-T (Bachy 2022) und GLA / DRST (Bethge 2022 [21]) sind die zugrunde liegenden Volltexte zu den eingeschlossenen Studien dem Dossier nicht beigelegt. In die vom pU vorgelegte Metaanalysen gingen Daten aus adjustierten und nicht adjustierten Vergleichen ein. Ungeachtet einer weiteren methodischen Überprüfung einschließlich der Adjustierungsmethoden (zu Bachy 2022 siehe Abschnitt

I 3.1.1.1) sind die vom pU vorgelegten Analysen bereits aus den nachfolgenden Gründen nicht geeignet.

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.

Zusätzlich ist aus den vorliegenden Informationen ersichtlich, dass in den berücksichtigten Studien grundsätzlich nur Daten zu Patientinnen und Patienten, die mit CAR-T-Zellen infundiert wurden, vorliegen. Somit ist das ITT-Prinzip nicht umgesetzt. 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. So wurden für die Suche keine Studienregister berücksichtigt und die letzte Suche erfolgte am 21.07.2022 und liegt somit länger als den gemäß Dossievorlage [22] vorgegebenen 3 Monaten zurück. Die Suche war beschränkt auf Publikationen, die ab 2017 erschienen sind, und erfolgte nur für CAR-T-Zellen und nicht für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Darüber hinaus geht aus den Angaben im Dossier nicht hervor, wie der pU die Studie JULIET identifiziert hat, die er abschließend für den deskriptiven Vergleich der Daten aus der Metaanalyse heranzieht.

I 3.1.2.2 Studie EUPAS32539

Die Studie EUPAS32539 wurde als Auflage im Rahmen der europäischen Zulassung mit dem Ziel der Erfassung von Langzeitdaten zur Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel aufgestellt. 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. Die Erfassung der Patientinnen und

Patienten kann bis zu 1 Woche vor oder jederzeit nach einer Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel beginnen. Anschließend sollen die Patientinnen und Patienten 15 Jahre beobachtet werden. Es ist vorgesehen, dass in den ersten 5 Jahren der Studie jährlich und anschließend alle 2 Jahre ein Bericht zu den primären und sekundären Endpunkten erstellt wird.

Vorgelegte Ergebnisse

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse aus dem Zwischenbericht des EBMT-Registers zum Datenschnitt vom 01.03.2023 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. Die Patientinnen und Patienten werden erst ab der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel und nicht bereits ab der Therapieentscheidung beobachtet, wodurch das ITT-Prinzip verletzt ist. Hinzu kommt, dass in dem Bericht des EBMT-Registers keine Auswertung aller mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelten Patientinnen und Patienten vorliegt. Von den 979 Patientinnen und Patienten, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhielten, wurden 773 Patientinnen und Patienten (79 %), für die ein Follow-up-Formular für Tag 100 vorlag, ausgewertet. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass bei den verbliebenen 206 Patientinnen und Patienten dieses Formular aufgrund fehlender Informationen zu Komplikationen und / oder Toxizität nicht vorlag. Für 374 Patientinnen und Patienten (38 %) fehlen zudem Angaben zur zulassungskonformen Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel. Somit sind die Auswertungen zur Studie EUPAS32539 mit mehreren Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus stellt der pU die Ergebnisse zur Studie EUPAS32539 nur deskriptiv vor und zieht sie nur ergänzend heran.

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 den 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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und PMBCL bei Erwachsenen nach 2 oder mehr systemischen Therapien liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung 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

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, ▪ Polatuzumab 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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der unabhängig von den Fragestellungen für das gesamte Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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.

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. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/diffuses-grosszelligen-b-zell-lymphom-dlbcl>.
3. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017; 377(26): 2531-2544. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>.
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130(16): 1800-1808. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>.
5. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nat Med 2022; 28(10): 2145-2154. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01969-y>.
6. Daiichi Sankyo. A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in Japanese Patients with Refractory or Relapsed Large B Cell Lymphoma [online]. [Zugriff: 22.08.2023]. URL: https://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=jRCT1080223858.
7. Kato K, Makita S, Goto H et al. Phase 2 study of axicabtagene ciloleucel in Japanese patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. Int J Clin Oncol 2022; 27(1): 213-223. <https://dx.doi.org/10.1007/s10147-021-02033-4>.
8. Gilead. Yescarta [online]. 2022 [Zugriff: 01.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. RainCity Analytics. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies for large B-cell lymphoma in the real-world setting: A systematic literature review and meta-analysis -Technical Report [unveröffentlicht]. 2022.
10. European Group for Blood Marrow Transplantation. Kite - KT-EU-471-0117 - Status Report EBMT-Register (DRAFT) [unveröffentlicht]. 2023.
11. European Medicines Agency. Yescarta; Assessment report [online]. 2018 [Zugriff: 07.09.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2019 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/408/>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2019 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien) [online]. 2022 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/833/>.
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); Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)) [online]. 2022 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8976/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820_TrG.pdf.
16. Lysarc. DESCAR-T - French Register of Patients Suffering from a Blood Disorder who are Eligible for Treatment with CAR-T Cells - Protocol [unveröffentlicht]. 2021.
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: 02.06.2020]. 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>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2019; 380(1): 45-56. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804980>.

21. Bethge WA, Martus P, Schmitt M et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022; 140(4): 349-358.
<https://dx.doi.org/10.1182/blood.2021015209>.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 25.08.2023].
URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Axicabtagen-Ciloleucl

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
axicabtagene ciloleucl 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 / Advanced Search

Suchstrategie
axicabtagene OR kte-c19 OR kte c19 OR ktec19

I Anhang B Übersicht über Evidenz des pU

Tabelle 6: Übersicht der vom pU vorgelegten Evidenz und Gründe für deren Nichtverwertbarkeit (mehreseitige Tabelle)

Studie	Design	Patientinnen und Patienten	Intervention	Gründe für die Nichtverwertbarkeit
Vom pU primär herangezogene Evidenz				
Bachy 2022	retrospektive Analyse von Registerdaten	Erwachsene mit DLBCL nach ≥ 2 vorangegangenen Therapien, die eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucl oder Tisagenlecleucl erhielten ^a und im nationalen Register DESCAR-T erfasst wurden ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Axicabtagen-Ciloleucl ▪ Tisagenlecleucl 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine detaillierten Informationen zur Studienplanung, der statistischen Methodik und Identifizierung sowie Wahl der Confounder ▪ unvollständige Erhebung von UEs und somit keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich ▪ Verletzung des ITT-Prinzips, da Auswertungen nur für infundierte Patientinnen und Patienten durchgeführt wurden ▪ unklar, welcher Fragestellung die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zugeordnet werden können
ZUMA-1	1-armige Phase 1- / 2-Studie	Erwachsene mit DLBCL, PMBCL oder tFL; mit refraktärer Erkrankung ^c nach ≥ 1 vorausgegangenen Therapie, inkl. einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Axicabtagen-Ciloleucl 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ▪ eingeschränkte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund von Fehlen einer Brückentherapie zwischen Leukapherese und Infusion der CAR-T-Zellen
Vom pU unterstützend herangezogene Evidenz				
Metaanalyse aus publizierten Registerdaten	retrospektive Analyse von Registerdaten ^e	Erwachsene mit LBCL	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Axicabtagen-Ciloleucl ▪ Tisagenlecleucl 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ unvollständige Erhebung von UEs und somit keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich ▪ keine detaillierten Informationen zu den zugrunde liegenden Studien ▪ Verletzung des ITT-Prinzips, da Auswertungen nur für infundierte Patientinnen und Patienten durchgeführt wurden ▪ Informationsbeschaffung deutet auf eine potenzielle Unvollständigkeit des Studienpools hin ▪ unklar, ob alle Patientinnen und Patienten in das zu bewertende Anwendungsgebiet fallen und welcher Fragestellung diese zugeordnet werden können

Tabelle 6: Übersicht der vom pU vorgelegten Evidenz und Gründe für deren Nichtverwertbarkeit (mehreseitige Tabelle)

Studie	Design	Patientinnen und Patienten	Intervention	Gründe für die Nichtverwertbarkeit
EUPAS32539	Analyse von Registerdaten	Erwachsene mit DLBCL und PMBCL nach ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie oder Erwachsene mit FL nach ≥ 3 Linien einer systemischen Therapie ^f	Axicabtagen-Ciloleucel ^g	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ▪ unvollständige Erhebung von UEs und somit keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich ▪ Verletzung des ITT-Prinzips, da die Patientinnen und Patienten erst ab der Infusion beobachtet werden ▪ unvollständige Angaben zur zulassungskonformen Verabreichung
<p>a. Die Behandlung konnte unter der französischen befristeten Zulassung (French Temporary Authorization for Use [ATU]), post-ATU oder nach Marktzulassung erfolgen. Genaue Angaben zur Dosierung liegen nicht vor.</p> <p>b. Insgesamt wurde im Zeitraum der Datenerhebung (Dezember 2019 bis Oktober 2021) für 809 Patientinnen und Patienten in der Indikation eine CAR-T-Zelltherapie bestellt, von denen 729 eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel (n = 452) oder Tisagenlecleucel (n = 277) bekamen. Nach Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit PMBCL (n = 34) und solchen mit > 25 % fehlenden Werten (n = 23) verblieben 672 Patientinnen und Patienten (Axicabtagen-Ciloleucel [n = 419], Tisagenlecleucel [n = 253]) für ein Propensity-Score-Matching. Infolge eines 1:1-Matching mittels Propensity Score lagen 2 Kohorten mit je 209 Patientinnen und Patienten vor.</p> <p>c. Die Patientinnen und Patienten mussten entweder eine Chemotherapie-refraktäre Erkrankung oder ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation aufweisen bzw. ihre Erkrankung musste refraktär auf die letzte Salvage-Therapie nach einer autologen Stammzelltransplantation gewesen sein oder auf diese nicht angesprochen haben.</p> <p>d. 111 Patientinnen und Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 101 Patientinnen und Patienten wurden mit Axicabtagen-Ciloleucel i. v. behandelt.</p> <p>e. Für die Metaanalyse wurden retrospektive Studien zu folgenden Registern berücksichtigt: CAR-T Cell Consortium (USA), CIBMTR (USA), DESCAR-T (Frankreich), GELTAMO/GETH (Spanien), GLA/DRST (Deutschland) und UK10 (Vereinigtes Königreich)</p> <p>f. Der pU legt aus dem Zwischenbericht des EBMT-Registers (Datenschnitt 01.03.2023) Ergebnisse zu 773 Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL mit ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie vor, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel bekamen und für die ein Follow-up-Formular für Tag 100 vorlag.</p> <p>g. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit einer zulassungskonformen als auch mit einer nicht zulassungskonformen Anwendung von Axicabtagen-Ciloleucel erfasst. Für 374 Patientinnen und Patienten (38 %) lagen keine Informationen zu einer zulassungskonformen Anwendung vor.</p> <p>CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; DESCAR-T: Dispositif d'Enregistrement et Suivi des patients traités par CAR-T cells; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; DRST: Deutsches Register für Stammzelltransplantation; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; FL: folliculäres Lymphom; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; GETH: Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular; GELTAMO: Grupo Español de Linfomas y Trasplantes de Médula Ósea; GLA: German Lymphoma Alliance; ITT: Intention to treat; LBCL: großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PS: Propensity Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SZT: Stammzelltransplantation; tFL: transformiertes folliculäres Lymphom;</p>				

I Anhang C 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 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 Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.15
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.18
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.19
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.20
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.21
II 2.1 Behandlungsdauer	II.22
II 2.2 Verbrauch.....	II.22
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.23
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.26
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.27
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.29
II 2.7 Versorgungsanteile	II.34
II 3 Literatur.....	II.35

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.20
Tabelle 2: Auswahl der DRGs und Zusatzentgelte durch den pU für die Kostenberechnung der Stammzelltransplantation	II.24
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.29

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
BSC	Best supportive Care
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CEOP	Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison
CORAL	Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis-related Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPOCH	Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDT	Hochdosistherapie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KOF	Körperoberfläche
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid
NCIC-CTG	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison
R-DHAP	Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin
R-ICE	Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin, und Etoposid
ZE	Zusatzentgelt

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) und das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleuceel [1] als Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine HDT infrage kommt (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine HDT nicht infrage kommt (Fragestellung 2)

Für Fragestellung 1 wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommen.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleuceel ein hoher Bedarf an wirkungsvollen Therapien mit kurativer Intention. Neben den chimärer Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien zählt dem pU zufolge die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL bislang zu den kurativen Therapieansätzen. Das Verfahren sei allerdings für die meisten Patientinnen und Patienten aufgrund ihres hohen Alters, refraktärer Erkrankung oder erhöhter kumulativer Toxizität durch vorhergehende Chemotherapien keine Therapieoption. Weitere Optionen für Patientinnen und Patienten bei palliativer Therapiesituation seien ab der 3. Therapielinie eine erneute konventionelle Immunchemotherapie oder zielgerichtete Substanzen. Ein hoher therapeutischer Bedarf bestünde somit ab der 3. Therapielinie für Patientinnen und Patienten, die nicht bereits in der Zweitlinie eine CAR-T-Zelltherapie erhalten haben und für Betroffene mit einem erneuten Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation (autoSZT). Gegenwärtig gibt es nach Angaben des pU neben den CAR-T-Zelltherapien und den 2 Arten der hämatopoetischen

Stammzelltransplantation keine weitere zugelassene Therapie mit kurativem Anspruch in der Drittlinie. Da für die meisten Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet eine hämatopoetische Stammzelltransplantation jedoch kein realistisches Behandlungsszenario darstellt, bzw. nur sehr wenige Patientinnen und Patienten dafür infrage kommen, besteht laut pU zusammenfassend ein sehr großer Bedarf an alternativen Therapiemöglichkeiten, die auf eine Heilung abzielen.

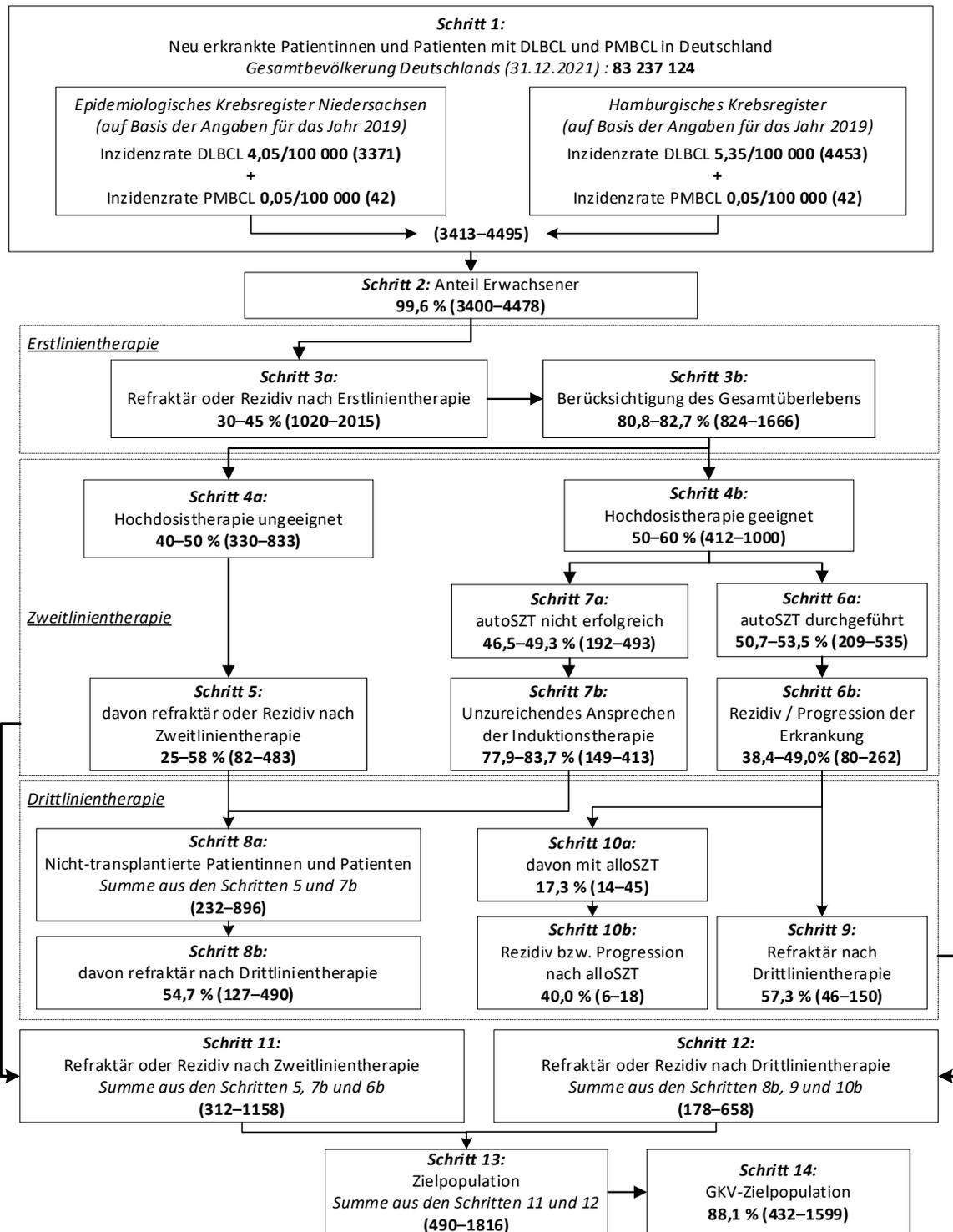
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Der pU macht keine Angaben zu den Patientenzahlen der aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilten Zielpopulation (Fragestellung 1 und 2; siehe Abschnitt II 1.3.1).

Der pU weist dabei darauf hin, dass gemäß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung des DLBCL [2] Patientinnen und Patienten mit PMBCL häufig mit den gleichen Protokollen behandelt würden, wie Betroffenen mit DLBCL. Da keine verlässlichen Daten über den Verlauf des PMBCL vorlägen und die Patientenzahlen im Vergleich zum DLBCL deutlich geringer seien (siehe Schritt 1), geht der pU von einem ähnlichen Verlauf wie beim DLBCL aus. Er wendet somit bei der weiteren Herleitung der GKV-Zielpopulation die für das DLBCL identifizierten Daten auf die Gesamtpopulation aus DLBCL und PMBCL an.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
 alloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL in Deutschland

Aufgrund der kurzen Überlebenszeiten bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL [3,4] bestimmt der pU ausschließlich die Inzidenz als Ausgangspunkt zur Herleitung der GKV-Zielpopulation.

Für die Herleitung der Inzidenz zieht der pU die altersstandardisierten (alte Europastandardbevölkerung), geschlechtsspezifischen Inzidenzraten pro 100 000 Personen für die DLBCL (mit dem Diagnosecode C83.3 [DLBCL] gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) und für die PMBCL (Diagnosecode ICD-10 C85.2 [Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom]) von 4 deutschen Landeskrebsregistern (Bremen, Hamburg, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen) für das Diagnosejahr 2019 (verschiedene Datenstände) heran [5-8]. Aus der dem Dossier beigefügten Unterlage des pU [9] wird deutlich, dass er dann die jeweiligen arithmetischen Mittel aus den beiden geschlechtsspezifischen Inzidenzraten des DLBCL sowie des PMBCL berechnet und diese jeweils mit der Gesamtbevölkerung Deutschlands von 83 237 124 Einwohnerinnen und Einwohnern (Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamts, Stichtag 31.12.2021) multipliziert [10]. Im Anschluss berechnet er die Summe der Inzidenzen aus DLBCL- und PMBCL-Fällen auf Grundlage der Angaben der 4 Landeskrebsregister und verwendet schließlich den niedrigsten Wert als Unter- und den höchsten Wert als Obergrenze.

Für die Untergrenze verwendet der pU dabei nach eigenen Angaben die Inzidenzraten aus dem Epidemiologischen Krebsregister Niedersachsen [7] mit einer Rate von 4,05 Fällen pro 100 000 Personen für das DLBCL und einer Rate von 0,05 Fällen pro 100 000 Personen für das PMBCL. Für die Berechnung der Obergrenze zieht der pU die Angaben des Hamburgischen Krebsregisters [6] mit Inzidenzraten von 5,35 Fällen pro 100 000 Personen für das DLBCL sowie 0,05 Fällen pro 100 000 Personen für das PMBCL heran.

Der pU schätzt mit diesem Vorgehen eine Anzahl von jährlich 3413 bis 4495 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL in Deutschland.

Schritt 2: Anteil Erwachsener

Aus den tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 [11] entnimmt der pU, dass 30 830 von 30 948 aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose nach ICD-10-Code C83.3 (DLBCL) 18 Jahre oder älter waren. Demnach nimmt er an, dass entsprechend 99,6 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL erwachsen sind. Derselben Quelle entnimmt er, dass der Anteil an Erwachsenen bei Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose nach ICD-10-Code C85.2 mit 95,4 % zwar etwas geringer ist. Da aber der Anteil der

PMBCL-Inzidenz an der Gesamtinzidenz aus DLBCL und PMBCL nach Angaben des pU sehr gering ist, vernachlässigt er die unterschiedliche Altersverteilung.

Er wendet demzufolge den Anteil von 99,6 % auf die in Schritt 1 ermittelte Patientenzahl an und berechnet so eine Anzahl von 3400 bis 4478 erwachsenen Patientinnen und Patienten, die neu an einem DLBCL oder PMBCL erkranken.

Schritt 3: Erstlinientherapie

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie

Der Übersichtsarbeit von Li et al. (2017) [12] und der Leitlinie der britischen Gesellschaft für Hämatologie [13] zur Behandlung der DLBCL entnimmt der pU, dass die Erkrankung von insgesamt einem Anteil von 30 % bis 45 % der Patientinnen und Patienten nach der Erstlinientherapie mit Rituximab in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) rezidiert oder refraktär verläuft.

Der pU wendet diesen Anteil auf die Patientenzahl aus Schritt 2 an und weist dann eine Anzahl von 1020 bis 2015 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

Schritt 3b: Berücksichtigung des Gesamtüberlebens

Um die Sterblichkeit der Patientinnen und Patienten während bzw. nach der Erstlinientherapie und vor Beginn einer Zweitlinientherapie zu berücksichtigen, zieht der pU in einer Näherung das Gesamtüberleben einer Studie von Cunningham et al. (2013) [14] zur Dosisintensivierung von R-CHOP mit insgesamt 1080 zuvor unbehandelten Patientinnen und Patienten mit DLBCL im Alter von 19 bis 88 Jahren heran. Über beide Studienarme mit unterschiedlichen R-CHOP-Behandlungsschemata hinweg betrug das Gesamtüberleben nach 2 Jahren 80,8 % bis 82,7 %. Der pU überträgt diese Überlebensrate auf die Patientenzahl aus Schritt 3a und weist eine Anzahl von 824 bis 1666 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

Schritte 4 bis 7: Zweitlinientherapie

Schritte 4a und 4b: Eignung und Nichteignung einer Hochdosistherapie

Der pU entnimmt den Übersichtsarbeiten von Friedberg et al. (2011) [15], Sehn et al. (2021) [16] und Gisselbrecht et al. (2018) [17] einen Anteil von 50 % der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv oder refraktärem Verlauf, für die eine Hochdosistherapie (HDT) und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in der Zweitlinientherapie geeignet bzw. nicht geeignet ist. Der pU weist darauf hin, dass der Anteil auch höher liegen kann. Aus der US-amerikanischen prospektiven Beobachtungsstudie von Farooq et al. (2017) [18] beschreibt er dazu einen Anteil von ca. 88,4 % von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL, die eine aggressive Salvage-Chemotherapie in Vorbereitung einer durchzuführenden autoSZT erhielten.

Da sowohl die Entscheidung, ob eine Patientin bzw. ein Patient für eine HDT geeignet ist, als auch die Entscheidung zwischen der Durchführung einer autoSZT oder einer alloSZT patientenindividuell zu treffen sei und sich zu diesen Aspekten kaum konkrete Daten finden ließen, trifft der pU die Annahme, dass eine Spanne von 50 % bis 60 % der Patientinnen und Patienten für eine HDT infrage kommt.

Angewendet auf die Anzahl von 824 bis 1666 Patientinnen und Patienten aus Schritt 3b ergibt sich somit eine Spanne von 330 bis 833 Patientinnen und Patienten für Schritt 4a (HDT ungeeignet) sowie eine Spanne von 412 bis 1000 Betroffenen für Schritt 4b (HDT geeignet).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a, mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach erhaltener Zweitlinientherapie ohne autoSZT

Der pU zieht für die Untergrenze die französische Studie von El Gnaoui et al. (2007) [19] heran, in der die Behandlung mit Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin bei 46 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem B-Zell-Lymphom untersucht wurde, für die eine HDT nicht infrage kam. Die untersuchte Behandlung bestand aus 4 Zyklen als Induktion und konnte im Fall eines mindestens partiellen Ansprechens um weitere 4 Zyklen (Konsolidierung) verlängert werden. Von den zwischen Januar 2002 und Juni 2005 eingeschlossenen 46 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern hatten 33 (71,7 %) ein DLBCL. In der Population mit allen eingeschlossenen histologischen Subtypen mit nur 1 Vortherapie war nach Induktion bei 25,0 % ($\approx 4 \div 16$) der Patientinnen und Patienten eine Progression der Erkrankung zu beobachten. Diesen Anteilswert verwendet der pU als Untergrenze.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Veröffentlichung von Gisselbrecht et al. (2010) [20] zur multizentrischen randomisierten kontrollierten Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma(CORAL)-Studie heran. In der CORAL-Studie wurden folgende Therapien für vorbehandelte DLBCL-Patientinnen und Patienten miteinander verglichen: 3 Zyklen Rituximab in Kombination mit Ifosfamid, Carboplatin, und Etoposid (R-ICE) vs. 3 Zyklen Rituximab in Kombination mit Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin (R-DHAP) jeweils gefolgt von einer HDT und autoSZT mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie. Dieser Studie entnimmt er, dass ein Anteil von 58,0 % der Patientinnen und Patienten, die für eine autoSZT infrage kommen, refraktär auf die Induktionstherapie mit R-ICE war. Diesen Anteil bestimmt der pU als Summe aus den Anteilen des partiellen Ansprechens, der stabilen Erkrankung und der Progression der Erkrankung. Dabei trifft der pU die Annahme, dass dieser Anteil sich auf Patientinnen und Patienten übertragen lässt, für die eine HDT nicht infrage kommt.

Der pU wendet die Anteilsspanne von 25,0 % bis 58,0 % auf die in Schritt 4a ermittelte Patientenzahl an und weist so eine Anzahl von 82 bis 483 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

Schritte 6a und 7a: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4b, bei denen die autoSZT durchgeführt bzw. nicht erfolgreich durchgeführt wird

Der pU geht in seiner Berechnung davon aus, dass von den Patientinnen und Patienten, für die grundsätzlich eine HDT infrage kommt (siehe Schritt 4b), nur bei einem Teil tatsächlich eine HDT und autoSZT stattfindet. Er bestimmt zunächst diese Patientenzahl (Schritt 6a).

Für die Untergrenze zieht der pU die Veröffentlichung von Crump et al. (2014) [21] heran. Diese berichtet über die Ergebnisse aus der National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) LY.12-Studie, in der laut pU die Wirksamkeit zweier Therapieregime (Rituximab in Kombination mit Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin/Carboplatin und R-DHAP) zur Induktion vor einer autoSZT bei Betroffenen mit aggressiven Lymphomen im Alter ab 18 Jahren verglichen wurde. Von diesen 619 Patientinnen und Patienten waren 71 % am DLBCL oder PMBCL erkrankt. Von 605 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit begonnener Induktionstherapie konnte über beide Interventionsarme nur bei 307 (50,7 %) der Patientinnen und Patienten eine autoSZT erfolgreich durchgeführt werden.

Für die Obergrenze stützt sich der pU auf eine weitere Publikation mit Daten aus der CORAL-Studie von Van Den Neste et al. (2016) [4]. Der Studie ist zu entnehmen, dass von 477 Patientinnen und Patienten, die zunächst die Salvage-Therapie erhalten hatten, 255 anschließend die vorgesehene Therapie mit autoSZT erhalten haben. Dies entspricht einem Anteil von 53,5 %.

Der pU wendet die Anteilsspanne von 50,7 % bis 53,5 % auf die in Schritt 4b ermittelte Patientenzahl an und weist so eine Anzahl von 209 bis 535 Patientinnen und Patienten für Schritt 6a aus.

Im Umkehrschluss dazu geht der pU davon aus, dass bei einem Anteil von 46,5 % (= 100 % – 53,5 %) bis 49,3 % (= 100 % – 50,7 %) der Betroffenen – entsprechend einer Anzahl von 192 bis 493 Patientinnen und Patienten, für die eine HDT grundsätzlich geeignet ist, die autoSZT jedoch nicht erfolgreich verläuft (Schritt 7a).

Schritt 6b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 6a mit Rezidiv oder Progression der Erkrankung

Im Anschluss trifft der pU die Annahme, dass von den Patientinnen und Patienten nach erhaltener autoSZT (Schritt 6a) ein Anteil von 38,4 % eine Progression der Erkrankung erleidet. Auch für diesen Anteilswert verweist der pU auf die CORAL-Studie; die von ihm zitierte Publikation von Gisselbrecht et al. (2012) [22] fokussiert sich auf 242 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die nach der HDT und autoSZT entweder eine Rituximab-Erhaltungstherapie erhielten oder beobachtet wurden. Der Publikation ist zu entnehmen, dass über beide Gruppen 93 Patientinnen und Patienten (ca. 38,4 %) ein Rezidiv bzw. eine Progression erlitten. Diesen Anteilswert setzt der pU als Untergrenze an.

Für die Obergrenze zieht der pU eine Studie von Hamadani et al. (2014) [23] heran, worin auf Basis von Daten aus 450 internationalen Transplantationszentren die Wirksamkeit einer autoSZT, durchgeführt in den Jahren 2000 und 2001 bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die in der vorherigen Erstlinientherapie mit Rituximab-basierten Chemoimmuntherapien behandelt wurden, beschrieben wird. Die 516 beobachteten Patientinnen und Patienten wurden in 2 Patientengruppen eingeteilt: Betroffene mit primär refraktärer bzw. rezidivierter Erkrankung innerhalb 1 Jahres nach Erstdiagnose (n = 300) sowie Patientinnen und Patienten mit Rezidiv der Erkrankung nach mehr als 1 Jahr nach Erstdiagnose (n = 216). Danach wurde bei Patientinnen und Patienten 5 Jahre nach der autoSZT die kumulative Inzidenz der Betroffenen mit Progression bzw. Rezidiv erhoben. Diese lag abhängig von der eingeteilten Patientengruppe bei 43 % bis 49 %.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne von 38,4 % bis 49 % mit der Patientenzahl aus Schritt 6a, woraus eine Anzahl von 80 bis 262 Patientinnen und Patienten resultiert.

Schritt 7b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 7a mit unzureichendem Ansprechen der Induktionstherapie

In diesem Schritt beschränkt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 7a auf die Anzahl derjenigen, bei denen das Versagen der autoSZT auf ein unzureichendes Ansprechen der Induktionstherapie zurückzuführen ist. Für die Herleitung der Anteile zieht der pU die beiden bereits in Schritt 7a verwendeten Publikationen [4,21] heran. Er führt aus, dass er die verbleibende Anzahl als Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung ansieht.

Der pU entnimmt der Studie von Crump et al. (2014) [21], dass von den 298 Patientinnen und Patienten, bei denen die autoSZT nicht erfolgreich durchgeführt wurde, dies bei einem Anteil von 77,9 % auf ein unzureichendes Ansprechen oder eine Progression zurückzuführen ist.

Aus der Publikation von Van Den Neste et al. (2016) [4] entnimmt der pU, dass von 203 der Betroffenen, die in der Studie nicht die intendierte HDT mit autoSZT erhalten konnten, bei 170 (ca. 83,7 %) ein Therapieversagen in der Salvage-Therapie als Grund genannt wurde.

Der pU multipliziert die Anteilsspanne von 77,9 % bis 83,7 % mit der in Schritt 7a ermittelten Patientenzahl und berechnet so eine Anzahl von 149 bis 413 Patientinnen und Patienten.

Schritte 8 bis 10: Drittlinientherapie

In den Schritten 8 bis 10 unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten aus den Schritten 5 6b und 7b nach ihrem Therapieverlauf in der Drittlinientherapie.

Schritt 8a: Nicht-transplantierte Patientinnen und Patienten

Der pU addiert die Patientenzahlen aus den Schritten 5 und 7b und weist damit eine Anzahl von 232 bis 896 nicht-transplantierten Patientinnen und Patienten aus.

Schritt 8b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 8a, die nach der Drittlinientherapie eine refraktäre Erkrankung aufweisen

Von 203 Patientinnen und Patienten, die nicht die in der CORAL-Studie vorgesehene HDT und autoSZT erhalten konnten, hat bei einer Anzahl von 111 (ca. 54,7 %) in der Drittlinientherapie die Erkrankung partiell angesprochen, blieb stabil oder wies eine Progression auf [4]. Basierend auf diesen Daten veranschlagt der pU zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit nach Drittlinientherapie refraktärer Erkrankung einen Anteil von 54,7 %.

Der pU multipliziert den genannten Anteilswert mit der Patientenzahl aus Schritt 8a und ermittelt so eine Anzahl von 127 bis 490 Patientinnen und Patienten mit nach Drittlinientherapie refraktärer Erkrankung.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten aus Schritt 6b mit Refraktärität nach der Drittlinientherapie

Für die Anteilsgewinnung zieht er erneut Ergebnisse auf Grundlage der CORAL-Studie heran. Einer Auswertung von Van Den Neste et al. (2017) [24] mit Bezug auf 75 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach erhaltener autoSZT partiell ansprach, stabil blieb oder eine Progression aufwies, entnimmt der pU nach eigenen Angaben einen Anteilswert von 57,3 %. Diesen multipliziert er mit der Patientenzahl aus Schritt 6b und weist so eine Anzahl von 46 bis 150 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

Schritt 10a: Patientinnen und Patienten aus Schritt 6b mit alloSZT

Für die Anteilsgewinnung stützt sich der pU ebenfalls auf die Veröffentlichung zur CORAL-Studie von Van Den Neste et al. (2017) [24]. Daraus kann entnommen werden, dass von den 75 Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach der Zweitlinientherapie mit autoSZT eine Progression aufwies, eine Anzahl von 13 Betroffenen (ca. 17,3 %) eine alloSZT erhielt. Der pU wendet diesen Anteil auf die Patientenzahl aus Schritt 6b an und weist somit eine Anzahl von 14 bis 45 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt aus.

Schritt 10b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 10a mit Rezidiv bzw. Progression der Erkrankung

Um den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten zu bestimmen, deren Erkrankung nach einer alloSZT in der Drittlinientherapie ein Rezidiv bzw. eine Progression aufweist, zieht der pU die Publikation von Fenske et al. (2016) [25] heran. Darin wurde eine Anzahl von 503 Betroffenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die nach einer Progression bzw. eines Rezidivs ihrer Erkrankung infolge einer autoSZT eine alloSZT erhielten, untersucht. Danach

wurde die kumulative Inzidenz einer Progression bzw. eines Rezidivs infolge einer alloSZT 5 Jahre nach der Behandlung mit 40 % angegeben. Der pU setzt 40 % als Anteil für die in Schritt 10a ermittelte Patientenzahl an und schätzt so eine Anzahl von 6 bis 18 Patientinnen und Patienten für diesen Schritt.

Schritt 11: Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinientherapie

Der pU addiert die Patientenzahlen aus den Schritten 5, 6b sowie 7b und weist so eine Anzahl von 312 bis 1158 Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Rezidiv ihrer Erkrankung nach der Zweitlinientherapie aus.

Schritt 12: Refraktär oder Rezidiv nach Drittlinientherapie

Analog zu Schritt 11 addiert der pU die Patientenzahlen aus den Schritten 8b, 9 sowie 10b und weist so eine Anzahl von 178 bis 658 Patientinnen und Patienten mit Refraktärität oder Rezidiv ihrer Erkrankung nach der Drittlinientherapie aus.

Schritt 13: Zielpopulation

Der pU addiert die Anzahlen aus den Schritten 11 und 12 und berechnet so eine Zielpopulation von 490 bis 1816 Patientinnen und Patienten mit einem Therapieversagen in der Zweitlinien- oder Drittlinientherapie.

Schritt 14: GKV-Zielpopulation

Der pU geht abschließend von einem GKV-Anteil von 88,1 % [10,26] aus. Multipliziert mit der Patientenzahl aus dem vorherigen Schritt berechnet der pU eine Anzahl von 432 bis 1599 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die Angaben des pU sind rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wegen der in Schritt 1 zu niedrig angesetzten Inzidenz des DLBCL unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung der vom pU ermittelten Anzahl unter Einbezug eines früheren Verfahrens mit einem Anwendungsgebiet, das Schnittmengen zum hier vorliegenden Anwendungsgebiet aufweist [27].

Zwar geht – wie der pU angibt – aus den Empfehlungen der DGHO für das DLBCL [2] hervor, dass Patientinnen und Patienten mit PMBCL häufig mit den gleichen Protokollen behandelt werden. Eine grundsätzliche Übertragung von DLBCL-spezifischen Anteilswerten auf das PMBCL, wie es in diesen und allen nachfolgenden Schritten erfolgt, ist mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL in Deutschland

Die vom pU ermittelten jährlichen Inzidenzen der DLBCL und der PMBCL sind unterschätzt. Dies resultiert vor allem daraus, dass der pU für die Berechnung altersstandardisierte (alte Europastandardbevölkerung) Raten pro 100 000 Personen heranzieht. Die alte Europastandardbevölkerung (folgendem Papier zur Revision der alten Standardbevölkerung zu entnehmen: [28]) weist deutlich höhere Anteile in jüngeren Altersgruppen bzw. deutlich geringere Anteile in älteren Altersgruppen auf als die aktuelle Bevölkerung in Deutschland [29]. Durch die Altersverteilung der DLBCL-Neuerkrankungen (Auftreten eher bei älteren Personen), ist davon auszugehen, dass sich dieser Unterschied in den Gesamtinzidenzraten niederschlägt. Dies ist auch daran zu erkennen, dass die rohen Inzidenzraten gemäß den Daten der 4 vom pU herangezogenen Krebsregister höher liegen als die altersstandardisierten Inzidenzraten [5-8].

Während der pU von einer jährlichen Inzidenz der DLBCL (ICD-10 C83.3) in Höhe von 3371 bis 4453 bzw. des PMBCL (ICD-10 C85.2) in Höhe von 42 Neuerkrankungen ausgeht, wurde in den früheren Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus den Jahren 2022 bzw. 2023 vom Hersteller dieses Wirkstoffs auf Grundlage einer Anfrage an das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut bereits eine Anzahl von 6697 Neuerkrankungen mit DLBCL (ICD-10 C83.3) bzw. 119 mit PMBCL (ICD-10 C85.2) im Jahr 2017 ausgewiesen [30,31].

Zu den Schritten 3a und 3b: Patientinnen und Patienten mit Versagen der Erstlinientherapie und Berücksichtigung des Gesamtüberlebens

Die vom pU für Schritt 3a ermittelte Spanne ist mit Unsicherheit behaftet, da es unklar ist, auf welchen konkreten Daten die Anteilsangaben aus den verwendeten Quellen [12,13] beruhen. Infolgedessen ist auch fraglich, ob der Einbezug des Gesamtüberlebens in Schritt 3b sinnvoll ist, da dieses bereits in den Anteilen in Schritt 3a eingeflossen sein könnte.

Zu den Schritten 4a und 4b: Eignung und Nichteignung einer HDT

Der pU verwendet eine Spanne von 50 % bis 60 % für den Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine HDT infrage kommt (Schritt 4b). Aus den für den Anteilswert von 50 % zitierten Quellen [15-17] geht nicht hervor, auf welche konkreten Daten er jeweils beruht. Der pU weist zwar darauf hin, dass der Anteil zwar höher als 50 % liegen kann [18], belegt den gewählten Anteilswert von 60 % jedoch mit keiner Quelle. Folglich sind die für die Schritte 4a und 4b herangezogenen Anteilsspannen jeweils mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4a, mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung

Der vom pU aus der Studie von El Gnaoui et al. (2007) [19] als Untergrenze ermittelte Anteilswert (25 %) ist rechnerisch nachvollziehbar. Allerdings ist der Anteilswert mit Unsicherheit behaftet, da sich unter den 46 eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen und -

teilnehmern auch Patientinnen und Patienten mit einem folliculären Lymphom oder einem Mantelzell-Lymphom befanden (ca. 28,3 %).

Der Anteilswert der Obergrenze (58,0 %), für den der pU Angaben aus der Studie von Gisselbrecht et al. (2010) [20] entnimmt, ist mit Unsicherheit behaftet. Die herangezogene Publikation bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT vorgesehen war. Es ist daher fraglich, inwiefern die Angaben auf diejenigen übertragbar sind, für die eine autoSZT von vornherein ausgeschlossen ist.

Zu den Schritten 6a und 7a: Patientinnen und Patienten aus Schritt 4b, bei denen die autoSZT durchgeführt bzw. nicht erfolgreich durchgeführt wird

Es besteht Unsicherheit in Bezug auf den Anteilswert, den der pU aus der Veröffentlichung von Crump et al. (2014) [21] entnimmt. Es waren nicht alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten am DLBCL oder PMBCL erkrankt, sondern auch an anderen Formen maligner Lymphome. Es ist unklar, ob der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen die autoSZT durchgeführt bzw. nicht durchgeführt wurde, bei allen einbezogenen Erkrankungen gleich hoch ist.

Aus der zusätzlichen für die Anteilsgewinnung herangezogenen Quelle von Van Den Neste et al. (2016) [4] geht hervor, dass von 203 der 222 Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die in der CORAL-Studie nach der Salvage-Therapie nicht erfolgreich zur anschließenden Hochdosistherapie und autoSZT übergehen konnten, sich 27,6 % letztendlich doch einer autoSZT unterziehen konnten. Dies findet in der Berechnung der Zielpopulation durch den pU keine Berücksichtigung.

Zu Schritt 7b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 7a mit unzureichendem Ansprechen der Induktionstherapie

Aus der für die Obergrenze (83,7 %) verwendeten Publikation von Van Den Neste et al. (2016) [4] geht nicht eindeutig hervor, ob noch weitere Ursachen (z. B. das Auftreten einer Behandlungstoxizität bei zusätzlichen 9,4 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer) für die vorzeitige Beendigung der Salvage-Therapie in dem Anteilswert mitberücksichtigt werden müssten.

Schritt 8b: Patientinnen und Patienten aus Schritt 8a, die nach der Drittlinientherapie eine refraktäre Erkrankung aufweisen

Der vom pU herangezogene Anteilswert von 54,7 % bezieht sich erneut auf Patientinnen und Patienten, für die in der Zweitlinientherapie grundsätzlich eine autoSZT intendiert war [4]. Dennoch überträgt der pU den Anteilswert auch auf Patientinnen und Patienten, für die von vornherein eine autoSZT ausgeschlossen war, weil er in Schritt 8a auch die Anzahl aus Schritt 5 hinzuaddiert. Aus diesem Grund ist die Übertragbarkeit auch in diesem Fall fraglich.

Zusätzlich bleibt unklar, ob Patientinnen und Patienten mit partiellem Ansprechen vollumfänglich zu der Gruppe zu zählen sind, deren Erkrankung in der Drittlinientherapie als refraktär angesehen wird.

Weitere Unsicherheit ergibt sich daraus, dass für 37 von 203 Patientinnen und Patienten (ca. 18,2 %) aus der herangezogenen Untersuchung [4] das Ansprechen in der Drittlinie nicht bewertbar bzw. nicht anwendbar war.

Einordnung unter Berücksichtigung früherer Verfahren

Das Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2022 [27] ist das letztmalige Verfahren in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet. Das Anwendungsgebiet des Wirkstoffs unterscheidet sich lediglich in der zusätzlichen Berücksichtigung des folliculären Lymphoms Grad 3B als weitere Krankheitsentität neben dem DLBCL und PMBCL. Die vom Hersteller im Dossier vorgelegte Anzahl von 1415 bis 1981 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [31] wurde wegen zahlreicher Limitationen insgesamt als mit Unsicherheit behaftet bewertet [27]. Im Beschluss bzw. den zugehörigen Tragenden Gründen wurde die Vorgehensweise des Herstellers trotz der Unsicherheiten als plausibel eingeschätzt und letztlich die Patientenzahl von 1420 bis 1980 beschlossen [32,33].

Anders als bei den vorherigen Verfahren im selben Anwendungsgebiet (Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Jahr 2022 [34] oder Tisagenlecleucel aus dem Jahr 2022 [35]) beruhten die Schätzungen des Herstellers von Lisocabtagen maraleucel auf aktuelleren, auf Anfrage an das ZfKD zur Verfügung gestellten Fallzahlen der Inzidenz u. a. des DLBCL und des PMBCL [31]. Auf Grundlage der jeweiligen Angaben zu den Diagnosejahren 2012 bis 2017 wurden vom Hersteller mittlere jährliche Steigerungsraten ermittelt und die Fallzahlen für das Jahr 2021 geschätzt. Zwecks Vergleichbarkeit mit früheren Verfahren wurde in der Nutzenbewertung ausgehend von der Berechnung des Herstellers eine Differenzierung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation nach Entitäten vorgenommen. Dabei wurde für das DLBCL und PMBCL in Summe eine Anzahl von 1387 bis 1942 ausgewiesen [27]. Diese liegt oberhalb der vom pU im vorliegenden Dossier vorgelegten Anzahl in der GKV-Zielpopulation (432 bis 1599 Patientinnen und Patienten). Trotz der mit Bezug auf diese Anzahl ebenfalls vorliegenden Unsicherheiten kann die genannte Spanne aufgrund der aktuelleren Inzidenzen insgesamt eine bessere Annäherung für die GKV-Zielpopulation darstellen als die vom pU im Dossier vorgelegte Anzahl.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen 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

Laut pU berichtet das Robert Koch-Institut (RKI) eine deutlich gestiegene altersstandardisierte Erkrankungsrate für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL). Diese sei gemäß RKI jedoch vor dem Hintergrund veränderter Diagnosekriterien zu sehen, da die chronisch lymphatischen Leukämien inzwischen häufig zu den niedrig malignen NHL gezählt werden. Das RKI nennt nach Angaben des pU jedoch keine konkreten Zahlen für das DLBCL [36]. Daher liegen dem pU nach eigenen Angaben keine Daten hinsichtlich der Veränderung der Prävalenz des aggressiven NHL-Subtyps DLBCL in Deutschland vor. Weitere publizierte Angaben zur Entwicklung der Patientenzahlen für NHL ließen sich aufgrund der zum Teil vorhandenen Heterogenität nicht auf alle Subtypen gleichermaßen anwenden. Insgesamt kann laut pU jedoch von einer Zunahme der Inzidenz ausgegangen werden.

Anhand der Daten zur Inzidenz der letzten Jahre aus den Krebsregistern Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen und Hamburg [5-8]. lässt sich nach Angaben des pU durch lineare Extrapolation die Inzidenzrate für die nächsten 5 Jahre schätzen. Als Basis verwendet der pU die in den Registern angegebenen Werte für ICD-10-Code C83.3, da die Angaben für PMBCL (ICD-10-Code C85.2) über den gesamten betrachteten Zeitraum laut pU mit Unsicherheiten behaftet sind. Anhand der Angaben aus dem Jahr 2019 sei ersichtlich, dass in der Zielpopulation (DLBCL + PMBCL) bei durchschnittlich 3,05 % der Patientinnen und Patienten ein PMBCL diagnostiziert wird. Unter dieser Annahme und mittels der vom Statistischen Bundesamt im Rahmen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung ausgewiesenen Bevölkerungszahl (Variante mit moderater Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung [G2-L2-W2]) [37] berechnet der pU steigende Fallzahlen der Inzidenz für die Jahre 2024 bis 2028 für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten (DLBCL + PMBCL).

Der pU weist darauf hin, dass die Veränderung der 5-Jahres-Prävalenz bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel nur eine untergeordnete Rolle spielt, da das mediane Überleben bei weniger als 1 Jahr liegt [3]. Der pU nimmt an, dass eine erhöhte Inzidenz zu einer ebenso erhöhten Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation führt, da die prozentualen Verhältnisse für das Versagen der Erstlinientherapie unverändert bleiben.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: 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 mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, davon	432–1599	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt trotz der beschriebenen Unsicherheiten wegen der in Schritt 1 zu niedrig angesetzten Inzidenz des DLBCL unterschätzt.
	Patientinnen und Patienten für die eine HDT infrage kommt (Fragestellung 1)	keine Angabe	Keine Angaben in Modul 3 A
	Patientinnen und Patienten für die eine HDT nicht infrage kommt (Fragestellung 2)	keine Angabe	

a. Angaben des pU

DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosistherapie; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine HDT infrage kommt:
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL),
 - einer Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer HDT mit autoSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie,
 - einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer HDT mit alloSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
- Fragestellung 2: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine HDT nicht infrage kommt:
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
 - dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
 - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL),
 - Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL),
 - Monotherapie Pixantron,
 - Bestrahlung,
 - Best supportive Care (BSC)

Abweichend zu der vom G-BA vorgenommenen Unterteilung der Population hinsichtlich der Eignung für eine HDT sieht der pU in der vorliegenden Therapiesituation für beide Fragestellungen Therapien nur dann als zweckmäßig, wenn diese wie Axicabtagen-Ciloleucel mit kurativer Intention durchgeführt werden können.

In Modul 3 A macht der pU Angaben zu den Kosten von Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und der Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer HDT mit alloSZT. Für die weiteren Therapien macht der pU im Dossier keine Angaben. Er beschreibt dort lediglich,

dass die Jahrestherapiekosten der konventionellen, palliativen Therapieoptionen patientenindividuell unterschiedlich seien. Darüber hinaus macht der pU jedoch in einer separaten Tabellenkalkulation [9] Angaben zu den anderen vom G-BA aufgelisteten Therapien nach ärztlicher Maßgabe. In der vorliegenden Bewertung werden aus diesen für Fragestellung 1 zusätzlich die Angaben zur autoSZT (als berechnete Untergrenze) und für Fragestellung 2 ausschließlich die Angaben zu den Therapien

- Monotherapie Pixantron (als berechnete Untergrenze) und
- Tafasitamab + Lenalidomid (als berechnete Obergrenze) kommentiert.

Der pU beziffert die Kosten für die Bestrahlung nicht.

Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU im Dossier zu Lisocabtagen maraleucel, da der Wirkstoff nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

II 2.1 Behandlungsdauer

Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel werden gemäß der Fachinformationen [1,38] als Einmalgabe verabreicht. Dies entspricht den Angaben des pU.

Bei der alloSZT handelt es sich laut pU um eine patientenindividuelle Therapie, bei der 1-malig zuvor entnommene Stammzellen eines fremden Spenders infundiert werden. Auch bei der autoSZT geht der pU seinen Berechnungen zufolge von einer 1-maligen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

Für Tafasitamab + Lenalidomid legt der pU eine Behandlungsdauer von 12 Zyklen zugrunde. Diese beziehen sich auf das 1. Jahr. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation von Tafasitamab [39] eine abweichende Anzahl der Zyklen zugrunde gelegt werden kann.

Für die Monotherapie mit Pixantron legt der pU eine Behandlungsdauer von 6 Zyklen zugrunde. Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation [40] bis zu 6 Zyklen verabreicht werden können. Folglich kann auch eine abweichende Anzahl von Zyklen zugrunde gelegt werden.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch von Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel sowie Tafasitamab + Lenalidomid (bei Letzterem pro Behandlungstag) entsprechen den Fachinformationen [1,38,39].

Der Verbrauch von Tafasitamab richtet sich in der betrachteten Kombinationstherapie nach dem Körpergewicht [39]. Der vom pU berechnete Verbrauch pro Gabe entspricht demjenigen, der sich auf Grundlage der durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [41] einschließlich Verwurf ergibt.

Der Verbrauch von Pixantron richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [40]. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pixantron entsprechen dem Wert bei Zugrundelegung der durchschnittlichen KOF von $1,91 \text{ m}^2$ – ermittelt mithilfe der DuBois-Formel [42] und der durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [41].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Tafasitamab und Lenalidomid [9] geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023 wieder. Bei Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich dabei jeweils um den Klinikeinkaufspreis ohne Mehrwertsteuer.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2023 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [43] hat die Leistung „Gabe von 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 und Tisagenlecleucel vereinbart werden können.

Die Angaben zu Pixantron geben für die Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche à 29 mg) korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023 wieder. Bei der Berechnung der Arzneimittelkosten rechnet der pU jedoch mit den Kosten dieser Packung unter Annahme einer Packungsgröße von 29 Einheiten. Dies führt zur Unterschätzung der Kosten (siehe Bewertung in Abschnitt II 2.5) [9].

Die Diagnosis-related Groups (DRG) und Zusatzentgelte (ZE), die der pU in der Kostenberechnung zur Stammzell-transplantation einbezieht, sind in der folgenden Tabelle 2 enthalten.

Tabelle 2: Auswahl der DRGs und Zusatzentgelte durch den pU für die Kostenberechnung der Stammzelltransplantation

Bestandteile der Therapie	autoSZT ^a	alloSZT ^a
Stammzell-entnahme	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG A42A „Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten CC, Alter > 15 Jahre“ kombiniert mit ZE163^b ▪ DRG A42C „Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation“ kombiniert mit ZE162^c (Untergrenze) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG Z42Z^d „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ ▪ ZE2023-35.01^d „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: Inland“ ▪ ZE2023-35.02^d „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: europäisches Ausland“ ▪ ZE2023-35.03^d „Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen: europäisches Ausland“
Stammzell-transfusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG A15B „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter < 18 Jahre oder bestimmte Entnahme oder intensivmedizinische Komplexbehandlung > 588 / 552 / 552 Aufwandspunkte“ kombiniert mit ZE163^b (Obergrenze) ▪ DRG A15C „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter > 17 Jahre, ohne bestimmte Entnahme oder bei Plasmozytom, mit bestimmter Entnahme oder intensivmedizinischer Komplexbehandlung > 392 / 368 / 368 Aufwandspunkte“ kombiniert mit ZE163^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG A04B „Knochenmarktranspl. / Stammzelltransf., allogene, außer bei Plasmozytom oder mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV, mit Gabe best. Stammzellen od. Alt. < 18 J., mit best. Entnahme od. Stammzellboost od. intensivmed. Komplexbeh. > 2058 / - / - P.“ kombiniert mit ZE162^c (Obergrenze) ▪ DRG A04C „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, < 18 J. od. GVHD Grad III/IV od. auß. b. Plasmozytom, mit Gabe best. Stammz. od. GVHD III/IV od. HLA-versch., mit best. Entn. od. SZ-Boost od. m. intensivm. Komplexbeh. > 1764 / 1932 / 2760 P.“ kombiniert mit ZE163^b ▪ DRG A04D „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, mit Graft-versus-Host-Krankheit Grad III und IV oder außer bei Plasmozytom, HLA-verschieden oder mit Komplexbehandlung bei multiresistenten Erregern“ ohne Zusatzentgelt ▪ DRG A04E „Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, allogene, außer bei Plasmozytom“ kombiniert mit ZE163^b (Untergrenze)
<p>a. Für die Berechnung bzw. Bestimmung der Entgelte zieht der pU, die Angaben aus dem Fallpauschalenkatalog Version 2023 des InEK heran [44], mit Ausnahme bei den Entgelten für die Stammzellentnahme bei der alloSZT.</p> <p>b. ZE163: „Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (DRG-Tabelle 1)“</p> <p>c. ZE162: „Erhöhter Pflegeaufwand bei pflegebedürftigen Patienten (DRG-Tabelle 2)“</p> <p>d. Für die Kosten greift der pU auf das mit der Charité Berlin krankenhausindividuell vereinbarte Entgelt zurück (Stand laut pU: 19.01.2023).</p> <p>alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; CC: Komplikationen oder Komorbiditäten; DRG: Diagnosis Related Group; InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZE: Zusatzentgelt</p>		

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

- autoSZT
 - Untergrenze (bestehend aus der Summe der DRG-Erlöse A15C [kombiniert mit ZE163] und A42C [kombiniert mit ZE162]): 32 170,84 €
 - Obergrenze (bestehend aus der Summe der DRG-Erlöse A15B [kombiniert mit ZE163] und A42A [kombiniert mit ZE163]): 61 082,93 €
- alloSZT
 - Untergrenze (bestehend aus der Summe der DRG-Erlöse A04E [kombiniert mit ZE163] und DRG- Z42Z): 55 092,93 €
 - Obergrenze (bestehend aus der Summe des DRG-Erlöses A04B [kombiniert mit ZE162] und des ZE2023-35.03): 159 584,06 €

Die DRG-Erlöse berechnet der pU mittels der Formel (Bundesbasisfallwert 2023 × DRG-Bewertungsrelation) + (Pflegeteuerwert × Pflegebewertungsrelation pro Tag × mittlere Verweildauer) anhand der zugehörigen Angaben aus dem Fallpauschalenkatalog Version 2023 des InEK [45], einem Bundesbasisfallwert in Höhe von 4000,71 € [46] und einem Pfelegeteuerwert in Höhe von 230 € [47]. Auch für die Zusatzentgelte ZE162 und ZE163 greift der pU auf die Beträge im genannten Fallpauschalenkatalog zurück [45]. Für die DRG Z42Z (Stammzellentnahme bei Fremdspender) berücksichtigt der pU das mit der Charité Berlin vereinbarte krankenhaushausindividuelle Entgelt. Ebenso für das ZE2023-35, bei welchem er das entsprechend vereinbarte Entgelt für den Fremdbezug aus dem außereuropäischen Ausland verwendet [48].

Es ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

- Der pU beschreibt nicht auf welcher Grundlage (z. B. Hauptdiagnose und Operationen und Prozedurenschlüssel) er die genannten DRG-Codes ausgewählt hat.
- Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen.
- Für die im Rahmen der autoSZT und der alloSZT angesetzten DRG-Codes ist es fraglich, ob die Induktionstherapie mit MINE dadurch abgebildet ist.
- Wie der pU selbst in Modul 3 A anmerkt sind für die DRG Z42Z und das ZE2023-35 gemäß § 6 Absatz 1 Satz 1 KHEntgG krankenhaushausindividuelle Entgelte zu vereinbaren. Diese können je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel

Der pU macht Angaben zu der gemäß den Fachinformationen von Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel [1,38] 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 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. Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) setzt der pU ebenfalls nicht an.

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 [49,50].

Zusätzlich berücksichtigt der pU ambulante Kosten für das gemäß der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [1,38] notwendige Screening auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus und das humane Immundefizienzvirus. Dies ist bei einer ambulanten Durchführung der Screenings nachvollziehbar.

Im Rahmen der stationären Gabe von Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel können weitere Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung jeweils über DRG-Erlöse abgerechnet werden. Hierunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden LDC. Für beide Wirkstoffe können zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausesindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) jeweils krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden. Diese werden vom pU nicht angesetzt.

Monotherapie Pixantron und Tafasitamab + Lenalidomid

Der pU veranschlagt für Pixantron und Tafasitamab + Lenalidomid keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [9]. Gemäß der Fachinformation von Pixantron sind engmaschige Blutbildkontrollen [40] notwendig. Diese werden vom pU nicht angesetzt [9]. Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid [51] können Testungen auf Hepatitis-B gemäß des EBM als

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. Des Weiteren können für beide Therapien [39,40] Kosten für Infusionspauschalen veranschlagt werden.

Der pU veranschlagt für Pixantron sowie Tafasitamab + Lenalidomid Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [49,50]. Darüber hinaus können bei beiden Wirkstoffen auf Basis abweichender Behandlungsdauern (siehe Abschnitt II 2.1) entsprechend abweichende Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe veranschlagt werden als vom pU angegeben.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Axicabtagen-Ciloleucel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 283 300,64 €. Für Tisagenlecleucel ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 265 968,38 €. Sie bestehen jeweils aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten sind 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 könnten außerdem bei einer ambulanten Durchführung der LDC weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden (z. B. für die Infusionstherapie gemäß EBM). Es fallen außerdem weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel an.

Die Angabe des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe, die aus der LDC resultieren, können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [49,50].

Für die Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer HDT mit alloSZT weist der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe einer Spanne von 55 092,93 € bis 159 584,06 € aus. Für die Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer HDT mit autoSZT beziffert der pU die Jahrestherapiekosten auf 32 170,84 € bis 61 082,93 €. Die tatsächlichen Kosten können aufgrund folgender Aspekte abweichen:

- Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht der Patientin bzw. des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen.
- Für die im Rahmen der autoSZT und der alloSZT angesetzten DRG-Codes ist es fraglich, ob die Induktionstherapie mit MINE dadurch abgebildet ist.
- Für die DRG Z42Z und das ZE2023-35 sind krankenhausesindividuelle Entgelte zu vereinbaren, welche je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können.

Für die Monotherapie Pixantron ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2953,61 €. Die Arzneimittelkosten sind trotz Zugrundelegung eines Verbrauches von 72 Flaschen unterschätzt, weil der pU bei der Berechnung von einer Packungsgröße von 29 Einheiten ausgeht, obwohl ausschließlich eine Packung mit 1 Durchstechflasche verfügbar ist (siehe Abschnitt II 2.3). Es fallen gemäß Fachinformation [40] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutbild und Infusionspauschalen) an, die der pU nicht ansetzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des Zuschlags je Zubereitung und variierender Behandlungsdauer abweichen [49,50].

Für Tafasitamab + Lenalidomid weist der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 101 594,67 € aus. Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel, könnten aber auf Grundlage einer abweichenden Behandlungsdauer gemäß Fachinformation von Tafasitamab [39] auch abweichen. Es fallen gemäß Fachinformation [39,51] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Testung auf Hepatitis-B und Infusionspauschalen) an, die der pU nicht ansetzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des Zuschlags je Zubereitung und variierender Behandlungsdauer abweichen [49,50].

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	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel						
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien	282 000,00	700,64	600,00	283 300,64	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhaus-individuelles 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 [49,50].

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^{b, c}	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine HDT infrage kommt ^d (Fragestellung 1)					
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tisagenlecleucel 		265 000,00	368,38	600,00	265 968,38	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es kann jedoch davon abweichend ein krankenhaus-individuelles 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 [49,50].
<ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer HDT mit autoSZT^e 		keine Angaben			32 170,84–61 082,93	Die tatsächlichen Kosten könnten von den Angaben des pU abweichen, weil <ul style="list-style-type: none"> ▪ die DRG-Erlöse je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer

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
<ul style="list-style-type: none"> ▪ einer Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer HDT mit alloSZT 		55 092,93– 159 584,06	0	0	55 092,93– 159 584,06	<p>patientenindividueller Kriterien wie Alter, Geschlecht oder ggf. erfolgter Beatmungstunden abweichen können,</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für die im Rahmen der der autoSZT und alloSZT angesetzten DRG-Codes ist es fraglich, ob die Induktionstherapie mit MINE dadurch abgebildet ist und ▪ für die DRG Z42Z (Fremdbezug von hämatopoetischen Stammzellen) und das ZE2023-35 (Stammzellentnahme bei Fremdspender) krankenhaushausindividuelle Entgelte zu vereinbaren sind, welche je nach Einrichtung unterschiedlich hoch ausfallen können.

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	
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von ^{c, f}	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien, für die eine HDT nicht infrage kommt (Fragestellung 2)						
▪ Monotherapie Pixantron ^e		1153,61	0	1800	2953,61	Die Arzneimittelkosten sind unterschätzt. Es fallen gemäß Fachinformation Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutbild und Infusionspauschalen) an, die der pU nicht ansetzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des Zuschlags je Zubereitung und variierender Behandlungsdauer abweichen [49,50].	
▪ Tafasitamab + Lenalidomid ^e		98 294,67	0	3300	101 594,67	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Sie können auf Grundlage einer variierenden Behandlungsdauer gemäß Fachinformation von Tafasitamab [39] auch abweichen. Es fallen gemäß Fachinformation [51] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Testung auf Hepatitis-B und Infusionspauschalen) an, die der pU nicht ansetzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des Zuschlags je Zubereitung und variierender Behandlungsdauer abweichen [49,50].	

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
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. 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.</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine HDT mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>e. Die entsprechenden Kostenangaben sind aus der vom pU separat vorgelegten Tabellenkalkulation entnommen. Dabei bilden die Jahrestherapiekosten der Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer HDT mit autoSZT die berechnete Untergrenze der Therapien nach ärztlicher Maßgabe für Fragestellung 1. Die Jahrestherapiekosten von Tafasitamab + Lenalidomid bilden die berechnete Obergrenze und jene der Monotherapie Pixantron die berechnete Untergrenze der Therapien nach ärztlicher Maßgabe für Fragestellung 2.</p> <p>f. Die weiteren vom G-BA für Fragestellung 2 als Therapie nach Maßgabe des Arztes benannten Therapien dosisadjustiertes EPOCH, Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL), Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL), Bestrahlung und Best supportive Care (BSC) in dieser Tabelle nicht aufgeführt, da sich ihre Jahrestherapiekosten innerhalb der berechneten Spanne befinden und sie somit nicht bewertet wurden (siehe dazu auch die Erläuterungen in Abschnitt II 2).</p> <p>DLBC: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Groups; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HDT: Hochdosisstherapie; LDC: Lymphozytendepletion; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZE: Zusatzentgelt</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

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

Laut pU ist davon auszugehen, dass die Zulassung von Axicabtagen-Ciloleucel ab der 2. Therapielinie zu einer Verschiebung der Versorgungsanteile führen wird. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, der nach Versagen der Erstlinientherapie in Zukunft eine CAR-T-Zelltherapie erhalten wird, sei zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht zu quantifizieren. Gemäß pU ist anzunehmen, dass der Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel in der Zweitlinie dazu führt, dass weniger Patientinnen und Patienten in der 3. Therapielinie mit dem Wirkstoff behandelt werden.

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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. 2022 [Zugriff: 29.03.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
3. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130(16): 1800-1808. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>.
4. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 2016; 51(1): 51-57. <https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.213>.
5. Bremer Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen im Zeitverlauf (Datenstand: 15.08.2022) [online]. 2023 [Zugriff: 03.03.2023]. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/timeline>.
6. Hamburgisches Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg im Zeitverlauf (Datenstand: 01.07.2022) [online]. 2023 [Zugriff: 03.03.2023]. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/timeline/>.
7. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen im Zeitverlauf (Datenstand: 04.10.2022) [online]. 2023 [Zugriff: 03.03.2023]. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>.
8. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen im Zeitverlauf (Datenstand: 18.02.2022) [online]. 2023 [Zugriff: 03.03.2023]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>.
9. Gilead Sciences. Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023.
10. Destatis. Bevölkerungsstand [online]. 2022 [Zugriff: 29.03.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>.

11. Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten (Datensatzstruktur) 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 29.03.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/tiefgegliederte-diagnosedaten-5231301177015.html>.
12. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50(1): 74-87.
13. Chaganti S, Illidge T, Barrington S et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 174(1): 43-56. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.14136>.
14. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381(9880): 1817-1826. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60313-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60313-X).
15. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology* 2010, the American Society of Hematology Education Program Book 2011; 2011(1): 498-505.
16. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2021; 384(9): 842-858.
17. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 182(5): 633-643.
18. Farooq U, Maurer MJ, Thompson CA et al. Clinical heterogeneity of diffuse large B cell lymphoma following failure of front-line immunochemotherapy. *Br J Haematol* 2017; 179(1): 50-60. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.14813>.
19. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1363-1368. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdm133>.
20. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4184.
21. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3490-3496. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.53.9593>.

22. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4462-4469. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416>.
23. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(11): 1729-1736. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.036>.
24. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(2): 216-221. <https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2016.213>.
25. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 2016; 174(2): 235-248. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.14046>.
26. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2022 [Zugriff: 29.03.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Eurostat. Revision of the European Standard Population; Report of Eurostat's task force [online]. 2013 [Zugriff: 03.08.2023]. URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF.pdf/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f?t=1414782757000>.
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2023 [Zugriff: 03.08.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&bypass=true&levelindex=1&levelid=1691068660732#abreadcrumb>.
30. Bristol Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 07.09.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/#dossier>.

31. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/#dossier>.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 28.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6033/2023-06-01_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-867_BAnz.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien) [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_TrG.pdf.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-19_axicabtagen-ciloleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2020]. URL: http://www.iqwig.de/download/G20-05_Tisagenlecleucel_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
36. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
37. Destatis. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung G2-L2-W2 (Basis 31.12.2018) [online]. 2022 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html;jsessionid=41368ACA7CA0893854F3420B83FBFDD7.live741>.

38. Novartis Europharm. Fachinformation Kymriah 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion (Tisagenleleucel). 2022.
39. Incyte Biosciences Distribution. Fachinformation MINJUVI 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Polatuzumab Vedotin). 2022.
40. Servier Deutschland. Pixuvri [online]. 2019 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
41. 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>.
42. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.
43. 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](https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung%20Informationen%20NUB%20DRG%202023.pdf).
44. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 4 BPfIV für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 08.03.2023]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/12803/file/Aufstellung%20 Informationen NUB PEPP 2023.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/12803/file/Aufstellung%20Informationen%20NUB%20PEPP%202023.pdf).
45. InEK. Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes; Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. 2023. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>.
46. GKV Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW) [online]. 2023 [Zugriff: 29.03.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH BBFW 2023.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2023.pdf).
47. AOK. Verhandlung des Pflegebudgets [online]. 2023 [Zugriff: 27.03.2023]. URL: <https://www.aok.de/gp/verwaltung/budgetverhandlungen/somatische-krankenhaeuser/verhandlung-des-pflegebudgets>.

48. Die Charité - Universitätsmedizin Berlin. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des Krankenhausentgeltgesetzes (KHEntgG) und der Bundespflegesatzverordnung (BPfIV) sowie Unterrichtung der Patientinnen und Patienten gemäß § 8 KHEntgG / § 8 BPfIV [online]. 2023 [Zugriff: 25.05.2023]. URL: https://www.charite.de/fileadmin/user_upload/portal/klinikum/behandlung_stationaer/Entgelttarif.pdf.

49. 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/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.

50. 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.

51. Grindeks. Lenalidomid Ethypharm 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. 2022. URL: <https://portal.cgmlauer.cgm.com>.