

## **Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie)**

Addendum zum Projekt A23-66  
(Dossierbewertung)

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

**ADDENDUM**

Projekt: A23-106

Version: 1.0

Stand: 01.12.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1686

DOI: 10.60584/A23-106

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie) – Addendum zum Projekt A23-66

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

07.11.2023

## Interne Projektnummer

A23-106

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-106>

## 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBl, Zweitlinie); Addendum zum Projekt A23-66 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-106>.

### **Schlagwörter**

Axicabtagen Ciloleucel, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell, Nutzenbewertung, NCT03391466

### **Keywords**

Axicabtagene Ciloleucel, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Benefit Assessment, NCT03391466

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Philip Böhler
- Philip Kranz
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Ergebnisse .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>13</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>15</b>
<b>Anhang A Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität .....</b>	<b>17</b>
<b>A.1 Analysen des pU.....</b>	<b>17</b>
<b>A.2 Kaplan-Meier-Kurven zu den Analysen des pU .....</b>	<b>20</b>
A.2.1 Gesamtüberleben.....	20
A.2.2 Ereignisfreies Überleben (EFS) .....	20
<b>A.3 Sensitivitätsanalysen des IQWiG.....</b>	<b>22</b>
<b>Anhang B Bestes Ansprechen zu Tag 50 gemäß zentraler Beurteilung .....</b>	<b>24</b>
<b>Anhang C Angaben zum Studienverlauf.....</b>	<b>25</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (ZUMA-7) .....	3
Tabelle 2: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	13
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität), Analysen des pU – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	17
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität), Sensitivitätsanalysen des IQWiG – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	22
Tabelle 5: Bestes Ansprechen zu Tag 50 gemäß zentraler Beurteilung – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	24
Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT .....	25

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation.....	20
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß zentraler Beurteilung in der Studie ZUMA-7, 1. Datenschnitt (18.03.2021), Gesamtpopulation .....	20
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß Prüffärztin oder Prüffarzt in der Studie ZUMA-7, 1. Datenschnitt (18.03.2021), Gesamtpopulation .....	21
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß Prüffärztin oder Prüffarzt in der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation .....	21

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CR	komplettes Ansprechen
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EFS	ereignisfreies Überleben
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDCT	Hochdosischemotherapie
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD	fortschreitende Erkrankung
Pola-BR	Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab
PR	partiellles Ansprechen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
R-GDP	Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	stabile Erkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.11.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-66 (Axicabtagen-Ciloleucel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen der Studie ZUMA-7 [2] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier des pU [3]. Bewertet werden sollen die nachgereichten Daten aus dem Studienbericht zum 2. Datenschnitt [4], die Angaben zu Folgetherapien, die Daten zum ereignisfreien Überleben (EFS) (einschließlich Beurteilung Prüfarzt vs. zentral für die einzelnen Datenschnitte, Gründe für Beginn neuer Lymphomtherapie ohne Krankheitsbeurteilung, bestes Ansprechen zu Tag 50 gemäß zentraler Beurteilung und Sensitivitätsanalysen des pU) sowie die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der patientenberichteten Endpunkte (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30], visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D). Zudem soll eine Aussage zur Quantifizierung des Zusatznutzens unter der Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der zweckmäßigen Induktionstherapie auf R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) getroffen werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel wurde für Fragestellung 1 der Dossierbewertung A23-66 (Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom [DLBCL] oder hochmalignem B-Zell-Lymphom [HGBL], das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt) die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ZUMA-7 herangezogen. Diese Studie untersucht den Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber einer Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (nachfolgend als Induktion + HDCT + autologe SZT bezeichnet).

Für die Studie ZUMA-7 hat der pU Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 25.01.2023 in Modul 4 A seines Dossiers dargestellt und für seine Bewertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, allerdings lag kein Studienbericht für den 2. Datenschnitt vor. Der Studienbericht zum 2. Datenschnitt wurde mit der Stellungnahme des pU nachgereicht und für die Bewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums berücksichtigt. Aus dem Studienbericht ergeben sich im Vergleich zum Dossier des pU keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Daten. Die in der Dossierbewertung A23-66 beschriebenen fehlenden Angaben zu den qualifizierenden Ereignissen im Endpunkt EFS zum 2. Datenschnitt konnten jedoch aus dem Studienbericht entnommen werden und wurden ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 3).

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zudem weitere Auswertungen und Angaben zum Endpunkt EFS bzw. Scheitern des kurativen Therapieansatzes, zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sowie Angaben zu Beobachtungsdauern und Folgetherapien vorgelegt. Diese werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

Darüber hinaus wurde das IQWiG durch den G-BA mit der Quantifizierung des Zusatznutzens unter der Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der Induktionstherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf R-GDP, R-ICE oder R-DHAP beauftragt. Im vorliegenden Addendum wird daher der Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Voraussetzung dieser Änderung bewertet.

### 2.1 Eingeschlossene Endpunkte

#### Interpretation der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben

Für die Dossierbewertung A23-66 waren die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben aufgrund fehlender Angaben zu Folgetherapien zum 2. Datenschnitt sowie eines hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene bei einem Effekt mit nur geringem Ausmaß nicht interpretierbar. Zudem wurde angemerkt, dass die potenziell (noch) nicht angezeigten

Folgetherapien den beobachteten Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben relevant beeinflussen können (siehe dazu auch weiter unten). Mit seiner Stellungnahme hat der pU nun unter anderem Angaben zu den Folgetherapien für diesen Datenschnitt vorgelegt.

### **Angaben zu Folgetherapien**

Tabelle 1 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (ZUMA-7) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Induktion + HDCT + autologe SZT
	N = 180	N = 179
<b>ZUMA-7</b>		
Gesamt	88 (49)	128 (72)
Chemo(immun)therapie (einschließlich Anti-CD20-Therapie und Pola-BR)	71 (39)	76 (42)
Autologe CD19-CAR-T-Therapie	12 (7)	99 (55)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (außer Pola-BR)	15 (8)	14 (8)
BTK-Inhibitor	11 (6)	7 (4)
Immunmodulatorische Wirkstoffe	14 (8)	18 (10)
Strahlentherapie allein	16 (9)	28 (16)
HDT + autologe SZT	13 (7)	7 (4)
Allogene SZT	14 (8)	7 (4)
Andere zelluläre Therapien	2 (1)	5 (3)
Allogene CD19-CAR-T-Therapie	1 (1)	1 (1)
Autologe CD19/CD22 bispezifische CAR-T-Therapie	0 (0)	1 (1)
CAR-NK Anti-CD16	1 (1)	0 (0)
CD22-CAR-T	0 (0)	2 (1)
NK aus Nabelschnurblut	0 (0)	1 (1)
Andere Therapien (ohne Anti-CD20)	43 (24)	42 (23)
4-1BB-Agonist	0 (0)	1 (1)
Anti-CCR4 und Checkpoint-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
BCL2-Inhibitor	6 (3)	2 (1)
BET-Inhibitor	0 (0)	1 (1)
bisppezifischer T-Zell-Engager	10 (6)	7 (4)
Checkpoint-Inhibitor	18 (10)	12 (7)
CRL4-CRBN E3-Ubiquitin-Ligase-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
DHODH-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
EED-Inhibitor	1 (1)	0 (0)

Tabelle 1: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (ZUMA-7) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Axicabtagen-Ciloleucel N = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 179
Hitzeschockprotein-90-Inhibitor	0 (0)	1 (1)
Immuntherapie (nicht anderweitig klassifiziert)	0 (0)	1 (1)
Prüfpräparat in klinischer Studie (nicht anderweitig klassifiziert)	3 (2)	2 (1)
IRAK4-Kinase-Inhibitor	0 (0)	1 (1)
Monoklonaler Antikörper gegen CD19	1 (1)	3 (2)
Monoklonaler Antikörper gegen CD27	4 (2)	2 (1)
MALT-1-Inhibitor	0 (0)	1 (1)
mRNA- und Checkpoint-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
mTOR-Inhibitor und Asparaginase	0 (0)	1 (1)
Kernexport-Inhibitor	2 (1)	1 (1)
PDH-KGDH-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
PI3K- und HDAC-Inhibitor	1 (1)	0 (0)
PI3K-Inhibitor	1 (1)	1 (1)
rekombinantes Fusions-CD47	0 (0)	1 (1)
Steroide	8 (4)	16 (9)
Operation	2 (1)	2 (1)

4-1BB: Tumor necrosis factor receptor superfamily member 9; BCL2: Apoptosis regulator Bcl-2; BET: Bromodomain and extra-terminal domain; CAR: chimärer Antigenrezeptor; CCR4: C-C chemokine receptor type 4; CD: Cluster of Differentiation; CRBN: Cereblon; CRL4: Cullin-RING E3 ubiquitin ligase 4; DHODH: Dihydroorotate dehydrogenase; EED: Polycomb protein EED; HDAC: Histon-Deacetylase; HDT: Hochdosistherapie; IRAK4: Interleukin-1 receptor-associated kinase 4; KGDH:  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase; MALT-1: Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1; mRNA: Boten-Ribonukleinsäure; mTOR: Mammalian target of rapamycin; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NK: natürliche Killerzelle; PDH: Pyruvat-Dehydrogenase; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation

In der Studie ZUMA-7 waren Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen erlaubt. Insgesamt erhielten zum 2. Datenschnitt im Interventionsarm 88 (49 %) und im Vergleichsarm 128 (72 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, bei denen gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt zum 2. Datenschnitt ein anderes EFS-Ereignis als Tod aufgetreten war (94 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 137 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, siehe Tabelle 3), bedeutet dies, dass im Interventionsarm 94 % und im Vergleichsarm 93 % dieser Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie erhielten.

Im Interventionsarm erhielten 71 (81 %) der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie eine Chemo(immun)therapie (einschließlich Anti-CD20-Therapie und Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab [Pola-BR]). Bei 13 (15 %) der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie im Interventionsarm kam eine Hochdosistherapie gefolgt von autologer SZT zum Einsatz. Die eingesetzten Folgetherapien im Interventionsarm erscheinen insgesamt angemessen.

Im Vergleichsarm erhielten 99 (77 %) der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie eine autologe CD19-CAR-T-Therapie. Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten erhielt somit eine Folgetherapie entsprechend der Leitlinienempfehlung, die zur Therapie des  $\geq 2$ . Rezidivs bei primär kurativer Intention eine gegen CD19 gerichtete Therapie mit CAR-T-Zellen vorsieht, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist [5]. Ob ggf. weitere Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm von einer CAR-T-Therapie als Folgetherapie profitiert hätten, lässt sich aus den Angaben des pU nicht entnehmen.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die in der Studie ZUMA-7 eingesetzten Folgetherapien angemessen waren. Wie in der Dossierbewertung A23-66 beschrieben, war aus den Angaben im Dossier des pU jedoch nicht ersichtlich, ob in der Studie ZUMA-7 der Beginn einer Folgetherapie tatsächlich bei allen Patientinnen und Patienten indiziert war. Aus der Nachreichung des pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens geht nun hervor, dass Folgetherapien für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms potenziell (noch) nicht angezeigt waren, da der kurative Ansatz zu diesem Zeitpunkt nicht gescheitert war (siehe Abschnitt zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes). Der Beginn einer Folgetherapie, ohne dass der kurative Ansatz gescheitert ist (z. B. auf Patientenwunsch), kann sich – wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben – verzerrend auf das Gesamtüberleben des Vergleichsarms auswirken. Dies wird im Folgenden begründet.

Erhalten die Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie, obwohl die Therapie mit Induktion + HDCT + autologe SZT in der 2. Therapielinie nicht gescheitert ist, befinden sich die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm weiterhin in der 2. Therapielinie. Die Studie ZUMA-7 beantwortet daher für diese Patientinnen und Patienten nicht die Fragestellung Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT mit adäquater Folgetherapie nach Scheitern des kurativen Therapieansatzes, sondern Axicabtagen-Ciloleucel zu einem frühen Zeitpunkt in der Zweitlinie vs. CAR-T-Therapie zu einem späteren Zeitpunkt in der Zweitlinie. Der spätere Zeitpunkt ergibt sich zum einen daraus, dass bei einem Abbruch der Therapie ohne gescheiterten kurativen Therapieansatz mit Induktion + HDCT + autologe SZT in der Zweitlinie möglicherweise eine relevante Wartezeit auf die potenziell kurative Therapie mit einer CAR-T-Therapie entsteht. Zum anderen erreichte ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten ein ausreichendes Ansprechen auf die Induktionschemotherapie (siehe dazu

weiter unten), erhielt aber im Anschluss daran ohne Angabe von Gründen anstatt einer HDCT+ autologe SZT potenziell eine Folgetherapie mit einer CAR-T-Therapie. Die Leukapherese sowie die anschließende Herstellung der CAR-T-Therapie erfolgte dementsprechend für die 2. Therapielinie nicht nur zeitlich verzögert, sondern zusätzlich nach einer erfolgreichen Induktionschemotherapie, was nicht dem Versorgungsstandard entspricht. Wie sich diese Aspekte auf das Gesamtüberleben auswirken, ist unklar.

### ***Fazit zum Gesamtüberleben unter Berücksichtigung der nachgereichten Angaben zu Folgetherapien***

Die in der Studie eingesetzten Folgetherapien erscheinen insgesamt adäquat. Dass Folgetherapien für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms potenziell (noch) nicht angezeigt waren, wirkt sich zusätzlich zu den in der Dossierbewertung beschriebenen Punkten potenziell verzerrend auf das Gesamtüberleben des Vergleichsarms aus. In Bezug auf die weiteren in der Dossierbewertung A23-66 beschriebenen Punkte, die zu einer fehlenden Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben führten, ergeben sich keine Änderungen.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben weiterhin nicht interpretierbar. Die Ergebnisse sind ergänzend in Tabelle 3 in Anhang A dargestellt.

### **EFS nicht geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden**

Die vorliegenden Daten zum Endpunkt EFS sind weiterhin nicht geeignet, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden und werden dementsprechend nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird nachfolgend begründet.

### ***Relevanter Datenschnitt***

Mit seiner Stellungnahme hat der pU klargestellt, dass das EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben wurde. Für diesen Endpunkt decken die Ergebnisse des 1. Datenschnitts somit den längsten verfügbaren Beobachtungszeitraum ab und werden für das vorliegende Addendum betrachtet. Für die Auswertung des EFS gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt liegen zum 2. Datenschnitt zwar Ergebnisse vor, die jedoch nicht zur Bewertung herangezogen werden, da die Auswertung gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt im Vergleich zur verblindeten zentralen Beurteilung zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts Diskrepanzen aufweist (siehe nachfolgenden Abschnitt).

Insgesamt ist das Fehlen des EFS gemäß zentraler verblindeter Auswertung zum 2. Datenschnitt von untergeordneter Bedeutung, da zwischen 1. und 2. Datenschnitt gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt nur noch wenige Ereignisse hinzukommen.

### **Abweichungen zwischen verblindeter zentraler Beurteilung und Prüferin bzw. Prüfer sowie Ansprechen zu Tag 50**

Wie in der Dossierbewertung A23-66 beschrieben, besteht für den Endpunkt EFS in Bezug auf die jeweiligen qualifizierenden Ereignisse eine deutliche Diskrepanz zwischen der Beurteilung gemäß Prüferin bzw. Prüfer und verblindeter zentraler Beurteilung im Vergleichsarm, jedoch nicht im Interventionsarm. Dies gilt insbesondere in Bezug auf den jeweiligen Anteil von Krankheitsprogression und neuer Lymphomtherapie als qualifizierendes Ereignis. So wurden im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 zum 1. Datenschnitt gemäß Prüferin bzw. Prüfer 98 (70 %) der qualifizierenden Ereignisse auf Krankheitsprogression und 37 (26 %) auf den Beginn einer neuen Lymphomtherapie zurückgeführt, während nach verblindeter zentraler Beurteilung 75 (52 %) der Ereignisse eine Krankheitsprogression und 63 (44 %) der Beginn einer neuen Lymphomtherapie waren (siehe Tabelle 3 in Anhang A).

Für den Beginn einer neuen Lymphomtherapie ging aus dem Dossier des pU nicht hervor, ob dieses per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes (definiert als Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression, Nichterreichen eines kompletten Ansprechens [CR] oder eines partiellen Ansprechens [PR] zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung über HDCT und autologe SZT im Vergleichsarm oder Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie) darstellt. Mit seiner Nachreichung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU nun Angaben zu den Gründen für die 63 Ereignisse Beginn einer neuen Lymphomtherapie im Vergleichsarm gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorgelegt [6]:

- 10 Patientinnen und Patienten: Beginn einer neuen Lymphomtherapie ohne Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn, darunter
  - 5 Patientinnen und Patienten, die auf eigenen Wunsch keine Behandlung im Rahmen der Studie erhielten,
  - 1 Patientin oder Patient mit negativer Krankheitsbiopsie,
  - 3 Patientinnen und Patienten mit Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Toxizität/Intoleranz gegenüber der initialen Induktionstherapie,
  - 1 Patientin oder Patient mit PD gemäß Prüferin oder Prüfer, die jedoch später durch die verblindete zentrale Beurteilung als undefiniert eingestuft wurde (kein auswertbares Ansprechen)
- 4 Patientinnen und Patienten: neue Lymphomtherapie in Form einer externen Strahlentherapie während eines Ansprechens auf die Behandlung im Rahmen der Studie
- 2 Patientinnen und Patienten: sonstige Gründe
- 47 Patientinnen und Patienten: Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei stabiler Erkrankung (SD) oder fortschreitender Erkrankung (PD) gemäß Prüferin oder Prüfer

- 26 Patientinnen und Patienten mit PD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt; der pU gibt an, dass bei der Mehrheit dieser Patientinnen und Patienten eine SD nach zentraler Beurteilung vorlag
- 21 Patientinnen und Patienten mit SD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt

Bei den 10 Patientinnen und Patienten mit Beginn einer neuen Lymphomtherapie ohne Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn wurde kein Ereignis festgestellt, das ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes in dieser Behandlungslinie bedeutet. Bezogen auf die 3 darin enthaltenen Patientinnen und Patienten mit Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Toxizität/Intoleranz gegenüber der initialen Induktionstherapie ist zusätzlich anzumerken, dass ein Wechsel des Induktionsregimes kein Scheitern des kurativen Therapieansatzes anzeigt. In Bezug auf die 4 Patientinnen und Patienten, die eine externe Strahlentherapie während eines Ansprechens auf die Behandlung im Rahmen der Studie erhielten, ist unklar, zu welchem Zeitpunkt diese erfolgte. Im Falle einer konsolidierenden Bestrahlung vor Abschluss der Behandlung im Rahmen der Studie wird diese als Teil der Behandlungsstrategie und somit nicht als Scheitern des kurativen Therapieansatzes betrachtet. Für die 2 Patientinnen und Patienten mit Beginn einer neuen Lymphomtherapie aus sonstigen Gründen liegen keine Angaben dazu vor, dass diese Gründe ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen. Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie erfolgte somit bei insgesamt 16 der 63 der entsprechenden Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms aus Gründen, die nicht bzw. nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen. Diese Patientinnen und Patienten gehen in den folgenden Sensitivitätsanalysen dementsprechend nicht mehr als EFS-Ereignis ein.

In Bezug auf die insgesamt 47 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms mit Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei SD oder PD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt ist unklar, für wie viele dieser Patientinnen und Patienten ein entsprechendes Ereignis und somit ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes auch in der verblindeten zentralen Beurteilung festgestellt wurde bzw. worden wäre. Dies ist zum einen darin begründet, dass gemäß pU zwar bei der Mehrheit der 26 Patientinnen und Patienten mit PD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt eine SD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung festgestellt wurde, er jedoch nicht klarstellt, was Mehrheit in diesem Zusammenhang bedeutet und was dies für die übrigen Patientinnen und Patienten bedeutet [6]. Zum anderen hat der pU mit seiner Stellungnahme Angaben zur verblindeten zentralen Beurteilung des besten Ansprechens zu Tag 50 (Zeitpunkt der Therapieentscheidung im Vergleichsarm) vorgelegt [2]. Aus diesen Angaben geht hervor, dass bei 32 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms keine verblindete zentrale Beurteilung des Ansprechens zu Tag 50 durchgeführt wurde (siehe Tabelle 5). Es ist unklar, für wie viele dieser 32 Patientinnen und Patienten eine SD oder PD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt festgestellt wurde oder in wie vielen dieser Fälle die verblindete zentrale Beurteilung ebenfalls eine SD oder PD festgestellt hätte.

Es ist zusätzlich anzumerken, dass ein Ansprechen auf die Induktionstherapie zu Tag 50 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung insgesamt 87 Patientinnen und Patienten erreichten (43 mit CR und 44 mit PR, siehe Tabelle 5), jedoch nur bei 64 Patientinnen und Patienten mit einer HDCT und anschließender autologer SZT fortgefahren wurde (siehe Tabelle 10 der Dossierbewertung A23-66). Demnach wurde bei 23 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms mit einem Ansprechen zu Tag 50 keine HDCT und anschließende autologe SZT durchgeführt, obwohl dies gemäß Studienplanung vorgesehen war. Die Gründe dafür sind unklar. Es ist ebenso unklar, ob diese Patientinnen und Patienten eine neue Lymphomtherapie erhielten und somit als EFS-Ereignis in die Auswertungen des pU eingehen.

Um die beschriebenen Unsicherheiten zu adressieren, wurden 2 Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in deren Rahmen jeweils von einer minimal bzw. maximal möglichen Anzahl aufgetretener qualifizierender Ereignisse ausgegangen wird, die ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes abbilden. Diese werden im Folgenden beschrieben und sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Analysen des pU sind in Tabelle 3 dargestellt.

***Sensitivitätsanalyse 1: minimal mögliche Anzahl aufgetretener qualifizierender Ereignisse, die ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeuten***

Aus den Angaben zum besten Ansprechen zu Tag 50 gemäß zentraler Beurteilung geht hervor, dass eine SD zu Tag 50 bei 26 (15 %) der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms festgestellt wurde (siehe Tabelle 5). Es wird daher für den Vergleichsarm davon ausgegangen, dass der kurative Therapieansatz mindestens bei diesen Patientinnen und Patienten sowie bei denjenigen mit Krankheitsprogression, Tod oder SD als bestes Ansprechen bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung gescheitert ist. Auf Grundlage dieser Annahme wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS gemäß zentraler Beurteilung durchgeführt, die für den Vergleichsarm anstelle des Beginns einer neuen Lymphomtherapie die Feststellung einer SD als bestes Ansprechen zu Tag 50 berücksichtigt (siehe Tabelle 4). Diese Sensitivitätsanalyse berücksichtigt für den Vergleichsarm diejenigen Patientinnen und Patienten nicht, für die keine verblindete zentrale Beurteilung des Ansprechens zu Tag 50 erfolgt ist, und stellt somit eine minimale Annahme hinsichtlich der möglichen Anzahl aufgetretener Ereignisse dar.

Im Interventionsarm stellt, anders als im Vergleichsarm, eine SD zu Tag 50 nicht das Scheitern des kurativen Therapieansatzes dar, da eine Verbesserung des Ansprechens nach Tag 50 durch Axicabtagen-Ciloleucel weiterhin möglich ist. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse wird daher für den Interventionsarm davon ausgegangen, dass der Beginn einer neuen Lymphomtherapie das Scheitern des kurativen Therapieansatzes besser abbildet als die Feststellung einer SD als bestes Ansprechen zu Tag 50. Von der Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen werden jedoch 2 Patientinnen und Patienten des Interventionsarm, für die der pU in seiner Stellungnahme angibt, dass sie eine neue Lymphomtherapie ohne vorherige Krankheitsbeurteilung erhielten [2]. Dieses Vorgehen beruht daher auf Annahmen, erscheint in der vorliegenden

Datensituation aber als beste Annäherung, da sowohl die Anzahl entsprechender qualifizierender Ereignisse als auch die Abweichungen zwischen verblindeter zentraler Beurteilung und Prüferärztin bzw. Prüferarzt im Interventionsarm insgesamt gering sind.

In dieser Sensitivitätsanalyse (Minimalannahme) zeigt sich für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4).

***Sensitivitätsanalyse 2: maximal mögliche Anzahl aufgetretener qualifizierender Ereignisse, die ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeuten***

Um die maximal mögliche Anzahl aufgetretener qualifizierender Ereignisse abzubilden, die ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeuten, wurde für den Endpunkt EFS gemäß zentraler Beurteilung der Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei SD oder PD gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt als Ereignis gewertet. Der pU hat im Rahmen seiner Nachreichung entsprechende Angaben nur für den Vergleichsarm vorgelegt [6]. Auch im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse wird davon ausgegangen, dass im Interventionsarm der Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit Ausnahme der 2 im vorherigen Abschnitt beschriebenen Fälle das Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt.

In dieser Sensitivitätsanalyse (Maximalannahme) zeigt sich für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT (obere Grenze des Konfidenzintervalls  $[KI_o] = 0,96$ ; siehe Tabelle 4).

***Fehlende Angaben zum Nichterreichen eines kompletten Ansprechens nach Abschluss der Therapie***

Wie in der Dossierbewertung A23-66 beschrieben, ist es zur umfassenden Abbildung des Scheiterns des kurativen Ansatzes notwendig, das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis zu erfassen. Entsprechende Angaben liegen jedoch weiterhin nicht vor, weshalb dieses Ereignis in den beiden durchgeführten Sensitivitätsanalysen nicht berücksichtigt werden konnte. Diese Unsicherheit besteht daher zusätzlich auch weiterhin.

***Sensitivitätsanalyse des pU: Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis***

Der pU legt mit seiner Nachreichung eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vor [6]. In dieser Sensitivitätsanalyse wurde gemäß pU anstelle des Beginns einer neuen Lymphomtherapie aus jeglichem Grund nur der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als qualifizierendes Ereignis

für den Endpunkt EFS gewertet. Der pU gibt an, dass das EFS im Rahmen dieser Sensitivitätsanalyse definiert ist als Krankheitsprogression, Tod jeglicher Ursache oder Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt; er macht jedoch keine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit den jeweiligen qualifizierenden Ereignissen.

Die Operationalisierung des Endpunkts EFS in dieser Sensitivitätsanalyse ist nicht geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Für den Beginn einer neuen Lymphomtherapie als Komponente des Endpunkts EFS ist unklar, ob dieses Ereignis per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Wie den Dossierbewertungen A23-48 und A23-66 zu entnehmen ist, besteht diese Unklarheit unabhängig davon, ob es sich hierbei um den Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken oder aus jeglichem Grund handelt [1,7]. Darüber hinaus beschreibt der pU nicht für alle Patientinnen und Patienten, die er in dieser Sensitivitätsanalyse ausschließt, aus welchen Gründen der Beginn einer neuen Lymphomtherapie jeweils erfolgte. Insgesamt schließt er 4 Patientinnen und Patienten des Interventionsarms sowie 8 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms aus seiner Sensitivitätsanalyse aus. Der pU hätte jedoch mindestens diejenigen 10 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms ausschließen müssen, bei denen der Beginn einer neuen Lymphomtherapie ohne Krankheitsbeurteilung nach Studienbeginn erfolgte und bei denen daher der Beginn der neuen Lymphomtherapie nicht auf das Vorliegen einer Resterkrankung zurückzuführen sein kann (siehe oben).

### ***Fazit zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes***

Zusammenfassend bestehen weiterhin Diskrepanzen zwischen der verblindeten zentralen Beurteilung und der Beurteilung gemäß Prüferin bzw. Prüfungsarzt zum 1. Datenschnitt. Die Komponente neue Lymphomtherapie bildet das Scheitern des kurativen Ansatzes unzureichend ab, da nachgewiesenermaßen auch Ereignisse eingehen, die nicht bzw. nicht notwendigerweise ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen. In den eigens durchgeführten Sensitivitätsanalysen exklusive dieser Ereignisse zeigen sich allenfalls Effekte von geringem Ausmaß, die zudem mit erheblicher Unsicherheit behaftet sind. Zudem fehlen Angaben, die das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie als eigenständiges qualifizierendes Ereignis erfassen.

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes weiterhin nicht interpretierbar.

### **Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Mit seiner Stellungnahme hat der pU zusätzliche Auswertungen zu den Endpunkten zu Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) vorgelegt, die jedoch nicht zur Nutzenbewertung geeignet sind. Zum einen beziehen sich diese Auswertungen weiterhin auf den 1. Datenschnitt und

nicht, wie in der Nutzenbewertung gefordert, auf den 2. Datenschnitt; zum anderen beinhalten die vorgelegten Auswertungen keine Effektschätzung, sondern nur die mediane Zeit bis zum Ereignis. Unabhängig von diesen Punkten sind Auswertungen zu den in der Studie ZUMA-7 erhobenen Endpunkten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – wie bereits in der Dossierbewertung A23-66 beschrieben – nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Zum einen liegt ein hoher differenzieller Anteil an in der Auswertung fehlenden Patientinnen und Patienten vor und zum anderen steigt der Anteil fehlender Werte im Studienverlauf stark und zwischen den Therapiearmen differenziell an, sodass bereits zur Erhebung an Tag 100 im Vergleichsarm nur noch < 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt werden.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind aus diesen Gründen weiterhin nicht zur Nutzenbewertung geeignet.

### **Endpunkte zu Nebenwirkungen**

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind weiterhin nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Dies ist darin begründet, dass sie zum einen auf einer unvollständigen Analysepopulation beruhen. Zum anderen wird, wie in Abschnitt I 3.2 der Dossierbewertung A23-66 beschrieben, für die Endpunkte der Nebenwirkungen von einer deutlich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm als im Vergleichsarm ausgegangen. Trotz der potenziell deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauer hat der pU jedoch keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt. Entsprechende Analysen wurden auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vorgelegt, ohne dass dies durch den pU begründet wurde. Die vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Angaben zu den Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Nebenwirkungen sind nicht plausibel und ändern diese Einschätzung nicht (siehe Tabelle 6). Anhand der im Dossier des pU vorliegenden Auswertungen kann für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ein höherer Schaden nicht ausgeschlossen werden.

### **Abschließende Einschätzung und Zusammenfassung**

Es bestehen nach wie vor gravierende Mängel in den vom pU vorgelegten Daten. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und in den Sensitivitätsanalysen zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigen sich allenfalls Effekte von geringem Ausmaß, die zudem mit erheblicher Unsicherheit behaftet sind. Auf Schadensseite liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Induktion + HDCT + autologe SZT vor. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung ist somit unverändert nicht möglich.

## 2.2 Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel aus der Dossierbewertung A23-66 nicht. Dies gilt auch unter Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der Induktionstherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf R-GDP, R-ICE oder R-DHAP für die Fragestellung 1 der Dossierbewertung (Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt).

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-66 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die			
1	eine Hochdosistherapie infrage kommt <sup>a</sup>	Induktionstherapie <sup>b</sup> mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin) oder</li> <li>▪ R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder</li> <li>▪ R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)</li> </ul> gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener <sup>c</sup> Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Zusatznutzen nicht belegt
2	eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt <sup>d</sup>	Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>e, f</sup> unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pola-BR<sup>g</sup></li> <li>▪ Tafasitamab + Lenalidomid<sup>g</sup></li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 2: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie unter der Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der Induktionstherapie-Komponente auf R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin). Dargestellt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie analog zum dem Bewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel im analogen Anwendungsgebiet [8].</p> <p>c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und dass sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie ist eine Single-Komparator-Studie regelhaft nicht ausreichend. Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen.</p> <p>f. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung der entsprechenden Patientengruppen jeweils sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht</p> <p>g. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher wird eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht erachtet.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-66\\_axicabtagen-ciloleucel\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-66_axicabtagen-ciloleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. Gilead Sciences. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1645: Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Gilead Sciences. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/901/#dossier>.
4. Kite Pharma. Primary Overall Survival Analysis; Addendum to ZUMA-7 Primary Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Langversion 1.0 [online]. 2022 [Zugriff: 06.06.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf).
6. Gilead Sciences. Nachreichung vom 10.11.2023; study ZUMA-7; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.09.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a23-48\\_lisocabtagen-maraleucel\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-48_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

8. 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 (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär) [online]. 2023 [Zugriff: 27.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6278/2023-11-16\\_AM-RL-XII\\_Lisocabtagen-maraleucel\\_D-951.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6278/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf).
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059-3068. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.

## Anhang A Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Mortalität und Morbidität

### A.1 Analysen des pU

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität), Analysen des pU – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<b>ZUMA-7</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	180	n. e. [28,6; n. b.] 82 (46)	179	31,1 [17,1; n. b.] 95 (53)	0,73 [0,54; 0,98]; 0,017
<b>Morbidität</b>					
Datenschnitt 1 (18.03.2021)					
EFS gemäß zentraler Beurteilung (Sensitivitätsanalyse pU)					
Ereignisrate <sup>b</sup>	180	– 104 (58)	179	– 136 (76)	RR: 0,76 [0,65; 0,88]; < 0,001 <sup>c</sup>
Krankheitsprogression	180	k. A.	179	k. A.	
Tod jeglicher Ursache	180	k. A.	179	k. A.	
Resterkrankung, die zu Beginn einer neuen Lymphomtherapie führt	180	k. A.	179	k. A.	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	11,2 [5,0; 21,5] 104 (58)	179	2,0 [1,7; 2,7] 136 (76)	0,40 [0,31; 0,53]; < 0,001
EFS gemäß zentraler Beurteilung (Dossier des pU)					
Ereignisrate <sup>b</sup>	180	– 108 (60)	179	– 144 (80)	RR: 0,75 [0,65; 0,86]; < 0,001 <sup>c</sup>
Krankheitsprogression	180	– 82 (46)	179	– 75 (42)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 4 (2)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 11 (6)	179	– 63 (35)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	8,3 [4,5; 15,8] 108 (60)	179	2,0 [1,6; 2,8] 144 (80)	0,40 [0,31; 0,51]; < 0,001

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität), Analysen des pU – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
EFS gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt (Dossier des pU)					
Ereignisrate <sup>b</sup>	180	– 103 (57)	179	– 140 (78)	RR: 0,73 [0,63; 0,85]; < 0,001 <sup>c</sup>
Krankheitsprogression	180	– 85 (47)	179	– 98 (55)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 2 (1)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 5 (3)	179	– 37 (21)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 5 (3)	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	10,8 [5,0; 28,6] 103 (57)	179	2,3 [1,7; 3,1] 140 (78)	0,40 [0,31; 0,53]; k. A.
Datenschnitt 2 (25.01.2023)					
EFS gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt (Dossier des pU)					
Ereignisrate <sup>b</sup>	180	– 109 (61)	179	– 143 (80)	RR: 0,76 [0,66; 0,87]; < 0,001 <sup>c</sup>
Krankheitsprogression	180	– 86 (48)	179	– 100 (56)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 2 (1)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 6 (3)	179	– 37 (21)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 15 (8)	179	– 6 (3)	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	10,8 [5,0; 25,5] 109 (61)	179	2,3 [1,7; 3,1] 143 (80)	0,42 [0,33; 0,55]; < 0,001

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität), Analysen des pU – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
<p>a. Effekt und KI: stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: einseitig, stratifizierter Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv &gt; 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).</p> <p>b. Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [9]).</p> <p>EFS: ereignisfreies Überleben; HDCT: Hochdosischemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sAAPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation</p>					

## A.2 Kaplan-Meier-Kurven zu den Analysen des pU

### A.2.1 Gesamtüberleben

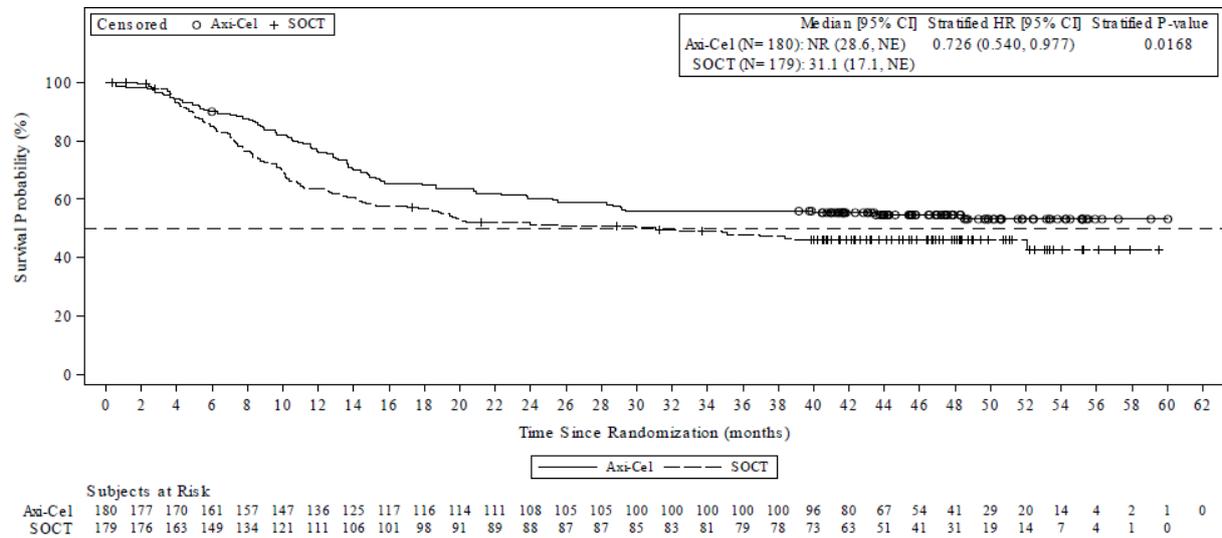


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

### A.2.2 Ereignisfreies Überleben (EFS)

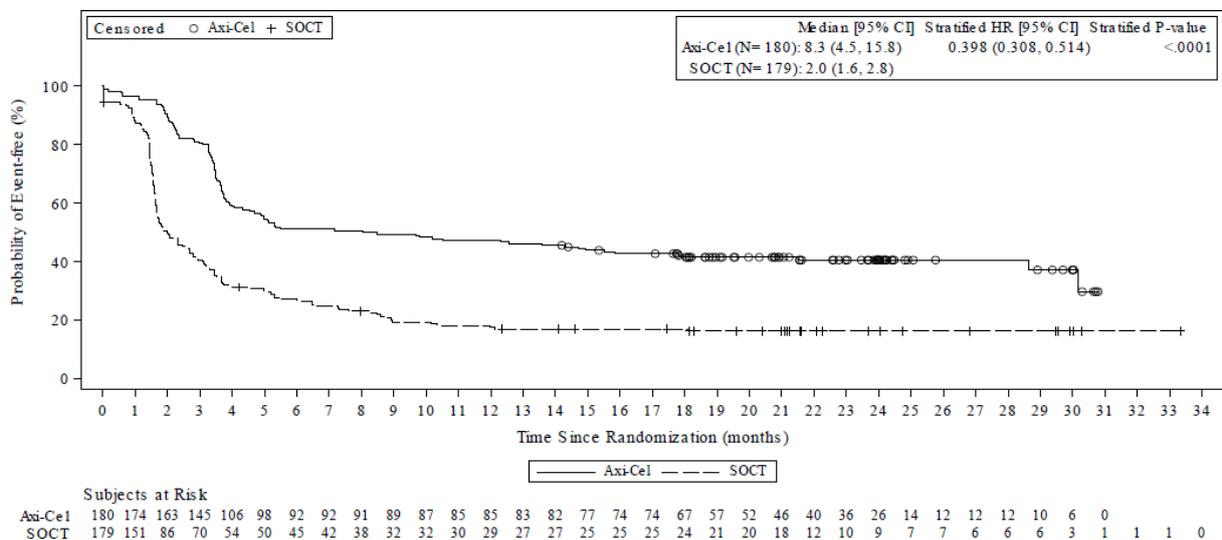


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß zentraler Beurteilung in der Studie ZUMA-7, 1. Datenschnitt (18.03.2021), Gesamtpopulation

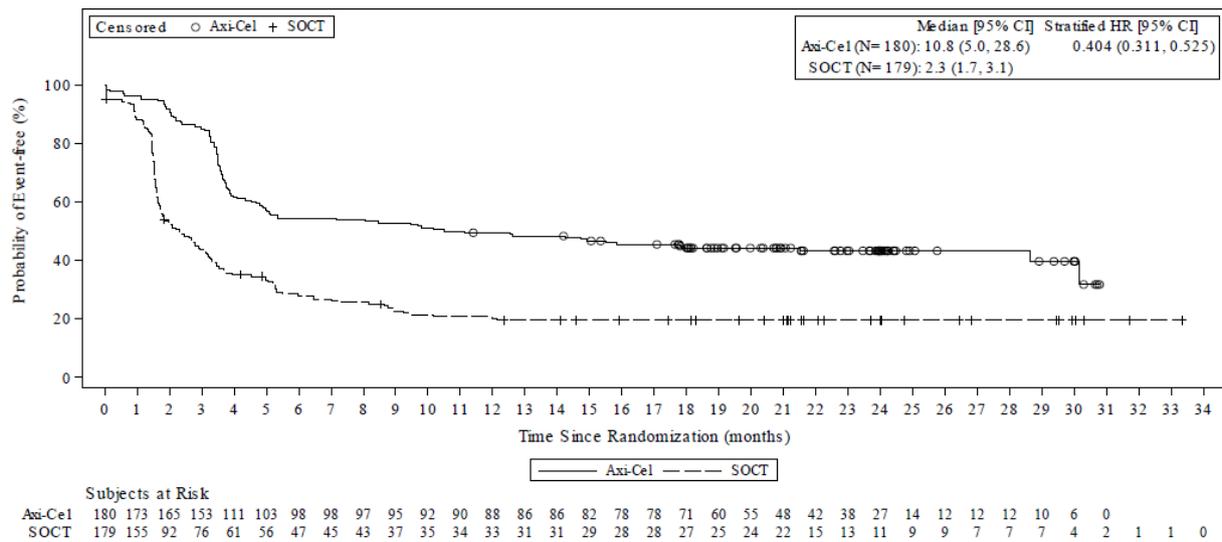


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß Prüfvorfall in der Studie ZUMA-7, 1. Datenschnitt (18.03.2021), Gesamtpopulation

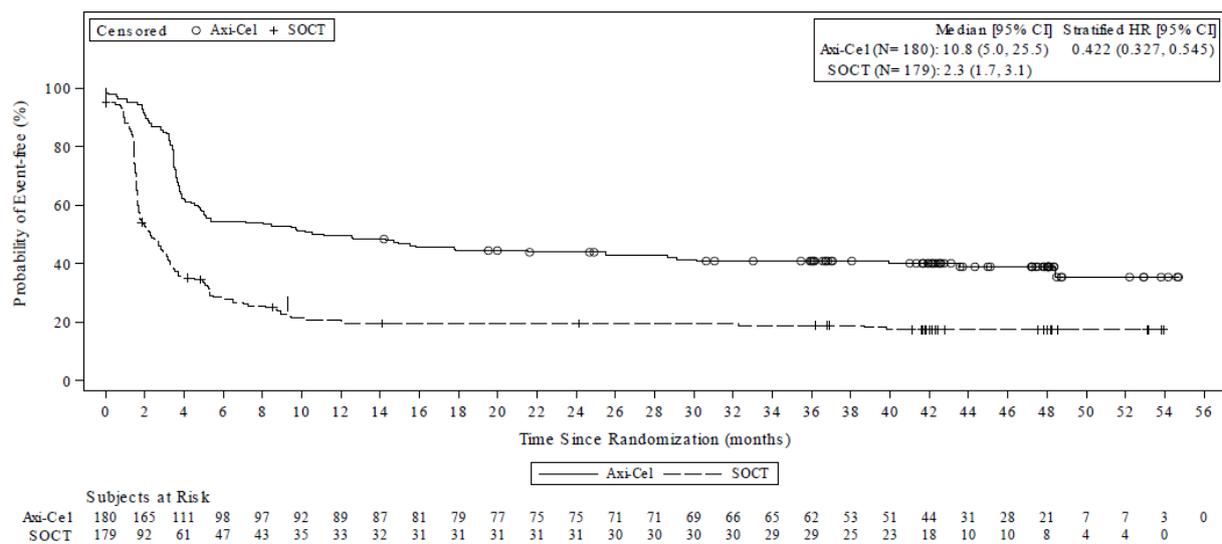


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß Prüfvorfall in der Studie ZUMA-7, 2. Datenschnitt (25.01.2023), Gesamtpopulation

### A.3 Sensitivitätsanalysen des IQWiG

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity), Sensitivitätsanalysen des IQWiG – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT  HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ZUMA-7</b>					
<b>Morbidity</b>					
Datenschnitt 1 (18.03.2021)					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Sensitivitätsanalyse 1 IQWiG)					
Ereignisrate <sup>a</sup>	180	– 106 (59) <sup>b</sup>	179	– 107 (60) <sup>b</sup>	RR: 0,99 [0,83; 1,17]; 0,912 <sup>c</sup>
Krankheitsprogression	180	– 82 (46)	179	– 75 (42)	
SD gemäß zentraler Beurteilung als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 4 (2)	179	– 0 (0)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 9 (5) <sup>b, e</sup>	179	– –	
SD gemäß zentraler Beurteilung als bestes Ansprechen zu Tag 50 <sup>d</sup>	180	– –	179	– 26 (15)	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	k. A. 106 (59) <sup>b</sup>	179	k. A. 107 (60) <sup>b</sup>	k. A.
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Sensitivitätsanalyse 2 IQWiG)					
Ereignisrate <sup>a</sup>	180	– 106 (59) <sup>b</sup>	179	– 128 (72) <sup>b</sup>	RR: 0,82 [0,71; 0,96]; 0,012 <sup>c</sup>
Krankheitsprogression	180	– 82 (46)	179	– 75 (42)	
SD als bestes Ansprechen bis Tag 150	180	– 4 (2)	179	– 0 (0)	

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity), Sensitivitätsanalysen des IQWiG – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie	180	– 9 (5) <sup>b, e</sup>	179	–	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei SD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt		–		– 21 (12 <sup>b</sup> )	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie bei PD gemäß Prüferärztin oder Prüferarzt		–		– 26 (15 <sup>b</sup> )	
Tod jeglicher Ursache	180	– 11 (6)	179	– 6 (3)	
ereignisfreies Überleben (EFS)	180	k. A. 106 (59) <sup>b</sup>	179	k. A. 128 (72) <sup>b</sup>	k. A.

a. Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.

b. eigene Berechnung

c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [9]).

d. Es wird davon ausgegangen, dass bei SD als bestem Ansprechen zu Tag 50 eine neue Lymphomtherapie begonnen wurde und dass daher keine Schnittmenge zwischen diesen Patientinnen und Patienten und denjenigen mit SD als bestem Ansprechen bis Tag 150 besteht.

e. Im Interventionsarm erhielten 2 Patientinnen oder Patienten eine neue Lymphomtherapie ohne vorherige Krankheitsbeurteilung (für 1 Patientin oder Patient wurde die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund eines kardialen Lymphoms als nicht geeignet befunden und 1 Patientin oder Patient erhielt kein Axicabtagen-Ciloleucel aufgrund erhöhter Alanin-Aminotransferase Grad 2). Diese beiden Patientinnen oder Patienten wurden in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt, da diese Situationen kein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellen.

EFS: ereignisfreies Überleben; HDCT: Hochdosischemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD: fortschreitende Erkrankung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sAAPI: sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation

**Anhang B Bestes Ansprechen zu Tag 50 gemäß zentraler Beurteilung**

Tabelle 5: Bestes Ansprechen zu Tag 50 gemäß zentraler Beurteilung – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Axicabtagen- Ciloleucel N = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 179
<b>ZUMA-7</b>		
Datenschnitt 1 (18.03.2021)		
Bestes Ansprechen zu Tag 50 gemäß zentraler Beurteilung <sup>a</sup> , n (%)		
CR	87 (48)	43 (24)
PR	55 (31)	44 (25)
SD	13 (7)	26 (15)
PD	17 (9)	29 (16)
nicht evaluierbar <sup>b</sup>	0	1 (1)
nicht definiert / keine Krankheit <sup>c</sup>	0	4 (2)
nicht evaluiert	8 (4)	32 (18)
<p>a. Ansprechen zu Tag 50 war wie folgt definiert: für Patientinnen und Patienten, die eine Krankheitsbeurteilung zur Tag-50-Visite (nach zentraler Beurteilung) hatten, als das gemessene beste Ansprechen zu Tag 50; für Patientinnen und Patienten, die zwischen Tag 43 und 71 (seit Randomisierung), aber nicht zu Tag 50 eine Krankheitsbeurteilung hatten, als das dort gemessene beste Ansprechen. Das Ansprechen basierte auf der Lugano-Klassifikation [10].</p> <p>b. Nicht evaluierbar ist gemäß Studienbericht wie folgt definiert: Eine Krankheitsbeurteilung wurde durchgeführt, jedoch war keine Schlussfolgerung möglich.</p> <p>c. Nicht definiert / keine Krankheit ist gemäß Studienbericht wie folgt definiert: Nach zentraler Beurteilung wurde bei diesen Patientinnen und Patienten keine Erkrankung zu Studienbeginn oder zu einer Folgeerhebung festgestellt, während hingegen durch eine Prüferärztin oder einen Prüferarzt eine Erkrankung festgestellt wurde.</p> <p>CR: komplettes Ansprechen; HDCT: Hochdosischemotherapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD: fortschreitende Erkrankung; PR: partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation</p>		

**Anhang C Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 6: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Axicabtagen- Ciloleucel N = 180	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 179
<b>ZUMA-7</b>		
Behandlungsdauer <sup>a</sup> [Tage]		
Median [Q1; Q3]	26,0 [16; 52]	k. A.
Mittelwert (SD)	26,9 (6,1)	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate], Median [95 %-KI]		
Gesamtüberleben <sup>b</sup>	47,0 [45,4; 48,3]	45,8 [44,2; 47,8]
Scheitern des kurativen Ansatzes bzw. EFS gemäß Prüfarzt <sup>b</sup>	42,6 [42,0; 47,2]	42,0 [41,6; 42,8]
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) <sup>c, d</sup>	13,7 [k. A.; k. A.]	3,5 [k. A.; k. A.]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>c, d</sup>	12,7 [k. A.; k. A.]	3,5 [k. A.; k. A.]
Nebenwirkungen <sup>e</sup>	_f	_f
<p>a. Angegeben ist die Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel (im Interventionsarm). Die Behandlungsdauer im Vergleichsarm ist im Dossier des pU nicht angegeben.</p> <p>b. Die nachgereichten Beobachtungsdauern zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Ansatzes bzw. EFS (gemäß Prüfarzt) wurden mittels reverser Kaplan-Meier-Methodik berechnet. Dies weicht von der in Modul 4 angewandten Methodik zur Berechnung der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben zum gleichen Datenschnitt (25.01.2023) ab (Todestag oder letzter bekannter Tag am Leben – Tag der Randomisierung + 1): Median in Monaten [Q1; Q3]: Axicabtagen-Ciloleucel: 41,1 [12,6; 47,5], Induktion + HDCT + autologe SZT: 21,2 [7,8; 45,4].</p> <p>c. Keine Angabe zur Methodik für die Berechnung der Beobachtungsdauer in den Unterlagen des pU</p> <p>d. Angaben beziehen sich auf den 1. Datenschnitt (vom 18.03.2021) und nur auf die Patientinnen und Patienten, für die zu Baseline ein Wert vorlag (Axicabtagen-Ciloleucel: N = 165, Induktion + HDCT + autologe SZT: N = 131).</p> <p>e. Angaben beziehen sich auf das Safety-Analysis-Set (Axicabtagen-Ciloleucel: N = 170, Induktion + HDCT + autologe SZT: N = 168).</p> <p>f. Die in der Stellungnahme des pU angegebenen Beobachtungsdauern von 40,6 Monaten im Interventionsarm und 22,4 Monaten im Vergleichsarm sind nicht plausibel, da eine Nachbeobachtung aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen mit Ausnahme zielgerichteter SUEs (definiert als entsprechende neurologische oder hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignome) maximal bis zu 5 Monate nach Randomisierung oder dem Beginn einer neuen Lymphomtherapie geplant war, je nachdem, was zuerst eintritt. Wie in der Dossierbewertung A23-66 beschrieben, wird davon unabhängig von einer deutlich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm als im Vergleichsarm ausgegangen.</p> <p>EFS: ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HDCT: Hochdosischemotherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; VAS: visuelle Analogskala</p>		