

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Axicabtagen-Ciloleucel
Neubewertung Orphan > 30 Mio: diffus
großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres
mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom,
nach mind. 2 Vortherapien**

Berlin, den 23. Oktober 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung Orphan > 30 Mio: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien) zur

IQWiG Dossierbewertung Nr. 1639,

Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und PMBCL, ab Drittlinie)

Auftrag: A23-65, Version 1.0, Stand: 27.09.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6763/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-953.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-07-01-D-953:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/968/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und ZVT.....	5
Verfügbare Daten	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	8
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Axicabtagen-Ciloleucel (AxiCel) ist eine neuartige Therapie („Advanced Therapy Medicinal Product“, ATMP). Es handelt sich um ein Gentherapeutikum, das von Patientinnen und Patienten entnommene T-Lymphozyten mit einem viralen Vektor transfiziert. Es kommt zur Transduktion von DNA, sodass T-Lymphozyten einen gegen CD19 (CD, „Cluster of Differentiation“) gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. Dieser besteht aus einem „single chain variable fragment“ (scFv), welches an CD19 bindet, das mit einer transmembranären und einer intrazellulären Domäne fusioniert. Diese beinhaltet kostimulatorische Domänen, welche zur Signalaktivierung und Signalamplifikation nach Bindung der T-Lymphozyten an CD19 exprimierende Lymphomzellen führen und somit zur Expansion der den Patientinnen und Patienten reinfundierten CAR-T-Zellen. Das Oberflächenmolekül CD19 wird spezifisch von B-Lymphozyten exprimiert, also auch von den Zellen des malignen Lymphoms bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL).

AxiCel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit (1)

- DLBCL und hochmalignem B-Zell-Lymphom, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist.
- rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.
- rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Das Ziel des vorliegenden Verfahrens der frühen Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von AxiCel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

AxiCel wurde bereits 2019 sowie 2022 nach Fristablauf im Rahmen der frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation bewertet, damals als „Verfahren für ein seltenes Leiden“, für das gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt gilt. Wir verweisen dazu auf unsere ausführliche Stellungnahme vom 22.02.2019 (2).

Die vorliegende Neubewertung findet statt aufgrund der Überschreitung der 30-Mio-Euro-Umsatzgrenze.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und ZVT

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

[IQWiG Dossierbewertung, S. I.6]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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.
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

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

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 (auto SZT) oder allogenen Stammzelltransplantation (allo SZT) entsprechend zu berücksichtigen. Bei Patientinnen und Patienten, die noch nicht mit auto SZT behandelt wurden, kommt eine allo SZT bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur auto SZT 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 ZVT 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; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; SGB: Sozialgesetzbuch

Die AkdÄ stimmt der ZVT prinzipiell zu, allerdings kämen auch Chemotherapie-Kombinationen mit Arzneistoffen, die Platin enthalten, in Betracht.

Des Weiteren ist die Unterscheidung „für Hochdosistherapie geeignet oder nicht“ in dieser Therapiesituation meist nicht mehr relevant. Für Stammzelltransplantation (SZT) geeignete Patientinnen und Patienten erhalten diese in der Regel in der zweiten Therapielinie.

Für die restlichen Therapieoptionen ist es problematisch, diese komplett als eine Alternative zusammenzufassen.

Es sollten drei Gruppen unterschieden werden:

- eine CAR-T-Zelltherapie mit einem alternativen Produkt (Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel), Tisagenlecleucel (Tisa-Cel)),
- die neu zugelassenen Antikörper-Konstrukte (Polatuzumab Vedotin, Tafasitamab),
- konventionelle Chemotherapien.

Von der praktischen Entscheidungsfindung her ist jede dieser drei Gruppen als Vergleichsgruppe unterschiedlich zu bewerten.

Verfügbare Daten

Die Bewertung des Zusatznutzens von AxiCel in dieser Indikation wird dadurch erschwert, dass keine randomisierten klinischen Studien vorhanden sind.

Bei der zulassungsrelevanten Studie ZUMA-1 handelt es sich lediglich um eine einarmige Phase-I/II-Studie (3, 4).

Des Weiteren hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Daten einer retrospektiven Registeranalyse des französischen DESCAR-T Registers (5) eingereicht, eine Metaanalyse aus publizierten Registerdaten, sowie unveröffentlichte Daten aus der laufenden Beobachtungsstudie EUPAS32539 des Registers der „European Society for Bone Marrow Transplantation“ (EBMT).

Daten der in der ersten Bewertung 2019 eingereichten SCHOLAR-1 Studie wurden im vorliegenden Dossier von dem pU nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Bei der SCHOLAR-1 Studie handelt es sich um eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse aus vier verschiedenen Studien (2, 6). [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8]

Der pU weicht von der vom G-BA festgelegten ZVT ab und wählt für die Gesamtpopulation „eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustands mit den Komparatoren CAR-T-Zelltherapie (Tisa-Cel und Liso-Cel) und autologe oder allogene SZT (auto SZT, allo SZT)“, als ZVT. Weitere Therapieoptionen berücksichtigt der pU nicht, da sie gemäß S3-Leitlinie im Gegensatz zu den CAR-T-Zellen und der SZT keine Therapiestrategien mit primär kurativer Intention darstellten. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.7]

Daraus ergibt sich dann auch der wissenschaftliche Anspruch die Therapieeffektivität von AxiCel bezüglich der erreichten Kuration zu überprüfen. Es wäre schon nach einer dreijährigen Rezidivfreiheit eine klinische Abschätzung möglich, ob grundsätzlich mit AxiCel eine Kuration erreichbar ist oder nicht. In diesem Zusammenhang gesehen ist die Nicht-Vorlage der in der Publikation von Bachy et al. 2022 (5), vorhandenen „Inverse Probability of Trea-

tment Weighting“ (IPTW)-Analysen und „Complete-Case“-Analysen ein gravierender Mangel, auch wenn der pU in dieser Studie durch-schnittliche Daten zu den Endpunkten Gesamtüberleben (OS) ab Infusion, progressionsfreies Überleben ab Infusion, Gesamtansprechrate und Dauer des Ansprechens zur Verfügung stellt. Außerdem ist die Dauer dieser Studie viel zu kurz mit einer medianen Beobachtungszeit von 11,7 Monaten (5).

Insgesamt wird der Kritik des IQWiG an diesen Daten zugestimmt, insbesondere was die Daten aus der Metaanalyse und der Beobachtungsstudie EUPAS32539 angeht. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Aus Sicht der AkdÄ sind die weiteren Daten aus mehreren Gründen ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet.

Die Übertragbarkeit der OS-Daten ist eingeschränkt, denn die aus-gewertete Studienpopulation der ZUMA-1-Studie hat ein deutlich günstigeres Risikoprofil als die Zielgruppe. Mit einem Altersmedian von 58 Jahren ist die Studienpopulation ungewöhnlich jung. Zum Vergleich lag der Altersmedian bei den Zulassungsstudien zu Polatuzumab-Vedotin (7) bei 69 Jahren und zu Tafasitamab (8) bei 72 Jahren. Außerdem wurden in der Studie ZUMA-1 nur Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand, also mit einem „Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status“ (ECOG-PS) < 2 eingeschlossen. [Dossier pU, Modul 4A, S. 90, S. 91]

Die Angaben zum LDH-Wert bei Studienbeginn sind für die ZUMA-1-Studie nicht präzise: In der Publikation der ZUMA-1-Langzeitdaten (3) wird eine LDH-Erhöhung bei 84 % der Patientinnen und Patienten angegeben; über das Ausmaß der Erhöhung wird jedoch nicht berichtet.

Auffällig ist weiterhin, dass trotz des niedrigen medianen Alters und des guten Allgemeinzustandes nur 25 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ZUMA-1 eine vorherige auto SZT erhalten hatten, jedoch 89 % eine vorherige platinbasierte Therapie. [Dossier pU, Modul 4A, S. 92–93]

Allerdings beträgt die fünf-Jahres-OS-Rate der Patientinnen und Patienten in der ZUMA-1-Studie 42,6 % (3). Zum Vergleich liegen die berichteten drei-Jahres-OS-Raten bei allo SZT bei 37 % bis 44 % (9, 10).

In einem Vergleich von Daten aus der Studie ZUMA-1 mit Daten aus der SCHOLAR-1-Studie lag die zwei-Jahres-OS-Rate bei 54 % in der Studie ZUMA-1 vs. 20 % in der SCHOLAR-1-Studie und das mediane OS bei 31 Monaten in der Studie ZUMA-1 vs. 5,4 Monaten in der SCHOLAR-1-Studie, trotz ausgiebigerer Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten in der ZUMA-1-Studie (11).

Der direkte Vergleich zwischen AxiCel und Salvage-Chemotherapie mit anschließender auto SZT liegt für Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie vor (Studie ZUMA-7). Hier war das vier-Jahres-OS mit 55 % für AxiCel vs. 46 % im Vergleichsarm signifikant überlegen (12) und auch die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebens-qualität waren statistisch signifikant besser im AxiCel-Therapiearm (13).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Wie oben beschrieben sollte eine Bewertung für unterschiedliche therapeutische Alternativen separat erfolgen.

Aus der Langzeitbeobachtung der ZUMA-1-Studie ergibt sich, dass auch in der dritten Therapielinie für einen Teil der Patientinnen und Patienten ein Langzeitüberleben erreicht werden kann. Auch ohne randomisierte Vergleiche spricht viel dafür, dass dies für Patientinnen und Patienten ein Vorteil gegenüber den konventionellen Optionen für Chemotherapie ist.

Der pU basiert seine Argumentation auf dem Vergleich mit der alternativen CAR-T-Zelltherapie mit Tisa-Cel. Für diesen Vergleich ist von geringeren Unterschieden der Effektivität auszugehen. Mit bei-den Konstrukten lässt sich für einen Teil der Patientinnen und Patienten ein Langzeitüberleben erreichen. In den angeführten Vergleichen ist AxiCel effektiver, hat aber vermutlich von der Verträglichkeit her Nachteile gegenüber Tisa-Cel. Für den Vergleich solcher, relativ nah beieinander liegenden, Therapieprinzipien ist eine definitive Aussage ohne randomisierte Studie problematisch. Das IQWiG bemängelt zudem zu Recht die Schwächen in der retrospektiven vergleichenden Untersuchung von Bachy et al. (5). Insbesondere die fehlende konsequente Auswertung der Verläufe ab Entscheidung zur Therapie (praktisch ausgewertet: ab CAR-T-Infusion) ist ein erheblicher Schwachpunkt.

Für den Vergleich mit modernen Antikörper-Konstrukten ist die Datenlage noch schlechter. Sollten diese effektiver sein als konventionelle Chemotherapien, worauf einiges hindeutet, die Datenlage der-zeit aber noch unzureichend ist, so wäre der Unterschied zu einer CAR-T-Zelltherapie geringer als zu einer konventionellen Therapie.

Im Vergleich zu den konventionellen Chemotherapiestrategien liegt weiterhin ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Im Vergleich zu anderen CAR-T-Zelltherapien oder neuen Therapie-regimen mit den neuen Antikörper-Konstrukten Polatuzumab Verdotin oder Tafasitamab ist die Datenlage unzureichend und ein Zusatznutzen kann nicht belegt werden.

Fazit

Die AkdÄ empfiehlt die Anerkennung eines **Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für AxiCel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien gegenüber konventioneller Chemotherapie. Gegenüber anderen Therapieformen kann ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.

Literaturverzeichnis

1. Gilead Science GmbH. Fachinformation „0,4 – 2x10⁸ Zellen Infusionsdispersion“; Oktober 2022.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucl (AWG A: rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL); AWG B: rezidiertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL)): https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Axicabtagen-Ciloleucl/Axicabtagen-Ciloleucl-EB.pdf (letzter Zugriff: 13. Oktober 2023). Berlin; Stand: 22.6.2019.
3. Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 141(19):2307–15. doi: 10.1182/blood.2022018893.
4. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1):31–42. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
5. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G et al. A real-world comparison of tisagenlecleucl and axicabtagene ciloleucl CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2022; 28(10):2145–54. doi: 10.7326/M16-2607.
6. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, van den Neste E, Kuruvilla J, Westin J et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16):1800–8. doi: 10.1182/blood-2017-03-769620.
7. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022; 6(2):533–43. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005794.
8. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21(7):978–88. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4.
9. Bento L, Gutiérrez A, Novelli S, Montoro J, Piñana JL, López-Corral L et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative option in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma: Spanish multicenter GETH/GELTAMO study. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56(8):1919–28. doi: 10.1200/JCO.2014.59.1586.
10. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 2016; 174(2):235–48. doi: 10.1111/bjh.14046.
11. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Reagan PM, Miklos DB et al. Comparison of 2-year outcomes with CAR T cells (ZUMA-1) vs salvage chemotherapy in refractory large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2021; 5(20):4149–55. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003848.
12. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A et al. Survival with axicabtagene ciloleucl in large B-cell lymphoma. *The New England journal of medicine* 2023; 389(2):148–57. doi: 10.1056/NEJMoa2301665.
13. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche J-F, Wannesson L, Cwynarski K et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucl in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022; 140(21):2248–60. doi: 10.1182/blood.2022015478.