

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)

Kite, a Gilead Company

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt nach 18 Monaten)	14
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (ohne primär refraktäre Patienten)	19
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien aus der SLR.....	22
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ZUMA-1, dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1 sowie dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SLR für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrate“ und „Vollständiges Ansprechen“	26
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	34
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (engl. Allogeneic Stem Cell Transplantation)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (engl. Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BR	Bestes Ansprechen (engl. Best Response)
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. Cytokine Release Syndrome)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
mITT	Modified Intention to Treat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Objektive Ansprechrage (engl. Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall Survival)
PD	Progrediente Erkrankung (engl. Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
PR	Partielles Ansprechen (engl. Partial Response)
RR	Relatives Risiko
SD	Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFL	Transformiertes follikuläres Lymphom
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Kite, a Gilead Company
Anschrift:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Johannes Kandlbinder Alexander Stolskij
Position:	Director Market Access & Reimbursement Senior Manager Market Access
Adresse:	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried/München
Telefon:	+49 (0) 89 899890 80 +49 (0) 89 899890 126
Fax:	+49 (0) 89 899890 90
E-Mail:	Johannes.Kandlbinder@gilead.com Alexander.Stolskij@gilead.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Kite Pharma EU B.V.
Anschrift:	Science Park 408 1098 XH Amsterdam The Netherlands

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Axicabtagen-Ciloleucel
Handelsname:	YESCARTA®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Axicabtagen-Ciloleucel (im Folgenden bezeichnet als „Axi-Cel“) ist ein Arzneimittel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. Bei Axi-Cel handelt es sich um eine Therapie mit autologen, genetisch modifizierten T-Zellen. Mittels eines chimären Antigen-Rezeptors (CAR) werden diese T-Zellen gegen CD19 gerichtet (sog. Anti-CD19-CAR-T-Zellen). Nach der Bindung der Anti-CD19-CAR-T-Zellen an die CD19 exprimierenden Zielzellen werden Signalkaskaden aktiviert, die bei den T-Zellen zu Aktivierung, Proliferation, Akquisition von Effektorfunktionen und Sekretion von inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen führen. Diese Abfolge von Ereignissen führt zur Apoptose und Nekrose der CD19 exprimierenden Zielzellen.

Zytostatika hemmen unspezifisch das Zellwachstum bzw. die Zellteilung prinzipiell aller teilungsaktiven Zellen. Sie weisen daher eine hohe Wirksamkeit gegen Krebszellen – deren Hauptmerkmal eine rasche und unkontrollierte Zellteilung ist – auf, sind jedoch auch mit starken Nebenwirkungen verbunden, da die Zellteilung auch bei allen normalen Körperzellen gehemmt wird. Am häufigsten von Nebenwirkungen betroffen sind Gewebe, die selber eine hohe Zellteilungsrate aufweisen. Zudem haben insbesondere Zytostatika, die direkt die DNA und somit das Erbgut schädigen, eine eigene karzinogene bzw. mutagene Wirkung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Rituximab handelt sich um einen Anti-CD20-Antikörper, für welchen jedoch in der klinischen Praxis eine Resistenzentwicklung von Tumorzellen beobachtet werden konnte. Dies ist u. a. auf die Internalisierung von CD20 nach Bindung von Rituximab zurückzuführen. Im Gegensatz dazu vermittelt eine CAR-T-Zell-Therapie vermittelt ihre zytotoxische Wirkung direkt nach Bindung des CAR an sein Zielantigen, sodass eine Internalisierung von CD19 nach erfolgter Interaktion keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Behandlung mit Axi-Cel hat.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„YESCARTA [®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.“	23.08.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Nicht zutreffend
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Axi-Cel wurde für die Indikationen DLBCL am 16.12.2014 und PMBCL am 09.10.2015 als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden („Orphan Drug“) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ausgewiesen. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt.

Der Zusatznutzen von Axi-Cel gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a (1) S. 10 SGB V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 13.10.2017 (Vorgangsnummer 2017-8-168) stattgefunden. Da es sich bei Axi-Cel um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand der Zulassungsstudie und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 sowie zusätzlicher mittels einer systematischen Literaturrecherche (SLR) generierter Evidenz. Eine Festlegung der zVT wird nicht verlangt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

ZUMA-1 ist eine offene, multizentrische einarmige Phase-2-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL sowie einem transformierten follikulären Lymphom (TFL) untersucht. Die meisten Patienten (98 %) hatten vor dem Einschluss in die Studie bereits zwei oder mehr systemische Therapien erhalten. In die Studie ZUMA-1 wurden insgesamt 111 Patienten eingeschlossen. Diese Patienten wurden alle einer Leukapherese unterzogen und insgesamt erhielten 101 Patienten Axi-Cel. Diese 101 Patienten wurden für die Auswertung der Studienendpunkte als modified Intention to Treat (mITT)-Analyse-Set herangezogen. Die Patienten wurden in zwei Kohorten gemäß ihrer Grunderkrankung eingeteilt. Kohorte 1 schloss ausschließlich Patienten mit DLBCL ein. In die Kohorte 2 wurden Patienten mit PMBCL oder TFL inkludiert. Neben der Einzelauswertung der Kohorten wurden auch eine gepoolte Analyse des gesamten mITT-Analyse-Sets durchgeführt. TFL wurde in der zugelassenen Indikation von Axi-Cel nicht ausdrücklich erwähnt, da das DLBCL insgesamt eine heterogene Gruppe darstellt. In der Studie ZUMA-1 wurden jedoch DLBCL und PMBCL/TFL getrennt untersucht.

Bei SCHOLAR-1 handelt es sich um eine retrospektive, auf Patientenebene gepoolte Analyse zur Untersuchung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) bei Patienten mit refraktärem/rezidiviertem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL). Spezifisch wurden hierbei Patienten mit den Entitäten DLBCL, PMBCL sowie TFL betrachtet. Die Patienten wurden gemäß der zur Zeit der Erhebung bestmöglichen Therapie behandelt. Die retrospektive Analyse umfasste Patientendaten aus vier verschiedenen Studien bzw. Institutionen. Hierbei handelt es sich um die maximal zugängliche Datengrundlage, da weitere relevante Daten nicht zur Verfügung standen. SCHOLAR-1 wurde durchgeführt, um die Ergebnisse von ZUMA-1 mit den Resultaten der bisher verfügbaren Behandlungsoptionen zu vergleichen und wurde von der EMA als zulassungsrelevant eingestuft. Die zugelassene Indikation von Axi-Cel umfasst abweichend von der ursprünglich beantragten Indikation keine primär refraktären Patienten. Da der Anteil dieser Patienten in SCHOLAR-1 bei ca. 30 % lag, wurde eine neue Auswertung unter Ausschluss der betreffenden Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

durchgeführt. Diese Auswertung bildet die Datengrundlage für die hier dargestellten Daten zu SCHOLAR-1.

Zusätzlich wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche durchgeführt, um publizierte Evidenz zu alternativen Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Es wurde nach Publikationen zu Studien von bisher in Deutschland für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln sowie zu Studien hinsichtlich der Anwendung von Stammzelltransplantation in der relevanten Patientenpopulation gesucht. Ergänzend wurden ebenfalls Publikationen zu Studien mit Therapie-Regimen gesucht, die von der deutschen oder der europäischen Leitlinie empfohlen werden. Insgesamt konnten 30 publizierte Studien identifiziert werden, die Daten von Patienten mit DLBCL oder PMBCL enthalten, welche nach zwei oder mehr systemischen Therapien mit allogener Stammzelltransplantation oder bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln behandelt wurden. Für einen historischen Vergleich konnten jedoch nur 15 Studien verwendet werden, da die weiteren Studien lediglich Daten nach zwei oder mehr Jahren Beobachtungsdauer angeben und für ZUMA-1 bisher nur ein Datenschnitt nach 18 Monaten vorliegt. Ergänzt wurde die bibliografische Recherche durch eine Handsuche in den Referenzlisten der im Volltext gesichteten Publikationen, bei der zwei der oben genannten 30 Studien identifiziert wurden, sowie eine Suche nach veröffentlichten Daten zu der oben genannten Fragestellung in Studienregistern, bei der jedoch keine weitere Studien identifiziert werden konnten.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 bzw. der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 ohne primär refraktäre Patienten folgt in Tabelle 1-8 bzw. Tabelle 1-9. Die Angaben zu den aus der systematischen Literaturrecherche eingeschlossenen Studien für den historischen Vergleich sind in Tabelle 1-10 dargestellt.

ZUMA-1

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie ZUMA-1 (Datenschnitt nach 18 Monaten)

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Mortalität			
<i>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</i>			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	39 (51)	18 (75)	57 (56)
KM-Median OS [95 %-KI], Monate	15,4 [10,4; NE]	NE [NE; NE]	NE [12,8; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 12	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [52,6; 87,9]	60,4 [50,2; 69,2]
Monat 15	52,4 [40,4; 63,0]	75,0 [52,6; 87,9]	57,5 [46,9; 66,7]
Monat 18	45,5 [31,9; 58,2]	75,0 [52,6; 87,9]	52,2 [40,2; 62,9]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (38)	14 (58)	43 (43)
KM-Median PFS [95 %-KI], Monate	5,1 [3,0; 9,1]	NE [3,7; NE]	5,9 [3,3; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 12	37,0 [26,3; 47,7]	66,7 [44,3; 81,7]	44,1 [34,3; 53,5]
Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)			
Patienten mit OR (CR + PR), n (%) [95 %-KI, Clopper-Pearson-Methode]	64 (83) [73; 91]	20 (83) [63; 95]	84 (83) [74; 90]
95 %-KI (Wilson-Methode)	73; 90	64; 93	75; 89
95 %-KI (Agresti-Coull-Methode)	73; 90	64; 94	75; 89
95 %-KI (modifizierte Jeffrey-Methode)	74; 90	65; 94	75; 89
p-Wert des Exakttests für ORR ≤ 20 %	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)			
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (45)	14 (70)	43 (51)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	5,0 [2,1; NE]	NE [11,1; NE]	11,1 [3,9; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>			
Monat 12	43,6 [31,1; 55,4]	67,7 [41,3; 84,2]	48,7 [37,2; 59,4]
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	11,1 [10,8; 12,1]	11,3 [11,1; 14,2]	11,3 [11,0; 12,1]
Bestes Ansprechen (Best Response, BR)			
Patienten mit CR, n (%)	41 (53)	18 (75)	59 (58)
Patienten mit PR, n (%)	23 (30)	2 (8)	25 (25)
Patienten mit SD, n (%)	8 (10)	2 (8)	10 (10)
Patienten mit PD, n (%)	4 (5)	1 (4)	5 (5)
„Nicht erhoben“, n (%)	1 (1)	1 (4)	2 (2)
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (UEs), n (%)			
UEs	77 (100)	24 (100)	101 (100)
Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	75 (97)	23 (96)	98 (97)
UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	75 (97)	22 (92)	97 (96)
Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	69 (90)	19 (79)	88 (87)
UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	77 (100)	23 (96)	100 (99)
Davon ≥ Grad 3 als schwerster Grad	49 (64)	15 (63)	64 (63)
CRS-Ereignisse	73 (95)	21 (88)	94 (93)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	Kohorte 1 (N = 77)	Kohorte 2 (N = 24)	Gesamt (N = 101)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	11 (14)	1 (4)	12 (12)
Neurologische Ereignisse	50 (65)	15 (63)	65 (64)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	20 (26)	9 (38)	29 (29)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), n (%)			
SUEs	41 (53)	13 (54)	54 (53)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	33 (43)	12 (50)	45 (45)
SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	11 (14)	0 (0)	11 (11)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	9 (12)	0 (0)	9 (9)
SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	27 (35)	9 (38)	36 (36)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	24 (31)	8 (33)	32 (32)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	19 (25)	7 (29)	26 (26)
Davon \geq Grad 3 als schwerster Grad	17 (22)	6 (25)	23 (23)
Todesfälle	38 (49)	6 (25)	44 (44)
Primäre Todesursache – UE	1 (1)	2 (8)	3 (3)
Primäre Todesursache – Progrediente Erkrankung	35 (45)	2 (8)	37 (37)
Primäre Todesursache – Andere*	2 (3)	2 (8)	4 (4)
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien verwendet.			
* Die Patienten, die unter „Andere“ kodiert sind, starben nach einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.			
N = Anzahl der Patienten in der Kohorte; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OR = Objective Response (objektives Ansprechen); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); BR = Best Response (bestes Ansprechen); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (progrediente Erkrankung); (S)UE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group			

Mortalität

Die Mortalität wurde basierend auf dem OS ausgewertet. Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Tod jeglicher Ursache. Für die Studie ZUMA-1 betragen die Kaplan-Meier (KM)-Schätzer für das OS zu Monat 12, 15 bzw. 18 60,4 %, 57,5 % bzw. 52,2 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 alleine betragen die entsprechenden Werte 55,8 %, 52,4 % bzw. 45,5 %. In Kohorte 2 zeigten sich KM-Schätzer für das OS von 75,0 %, 75,0 % bzw. 75,0 %. Die mediane Dauer des OS

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wurde für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets bisher nicht erreicht. Für Kohorte 1 lag die mediane Dauer bei 15,4 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [10,4; NE]). Die derzeit zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben zeigen, dass nach 18 Monaten insgesamt über 50 % der Patienten des mITT-Analyse-Sets am Leben sind. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) sowie bestes Ansprechen (Best Response, BR).

Progressionsfreies Überleben

Das PFS war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von Axi-Cel und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Krankheitsprogression wurde basierend auf den International Working Group (IWG) 2007 Kriterien beurteilt. In dieser stark vorbehandelten ansonsten ausweglosen Situation der Patienten darf das PFS als patientenrelevant gelten (vgl. „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]).

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 12 betrug 44,1 % in der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Kohorte 1 lag dieser Wert bei 37,0 % und für Kohorte 2 bei 66,7 %. Die mediane Dauer des PFS betrug für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets 5,9 Monate. Die mediane Dauer des PFS betrug für Kohorte 1 5,1 Monate. Für Kohorte 2 wurde die mediane Dauer des PFS noch nicht erreicht.

Objektive Ansprechrates

Die ORR basierte auf der Beurteilung durch den Prüfarzt gemäß der IWG 2007 Kriterien im mITT-Analyse-Set. Die ORR erfasst den Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). Alle Patienten, die bis zum Cut-Off-Datenschnitt die Kriterien für ein objektives Ansprechen nicht erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft. In der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets betrug die ORR nach 18 Monaten 83 % (84/101 Patienten). Auch für die Einzelauswertungen der Kohorten 1 und 2 betrug die ORR jeweils 83 %. Somit war das Ansprechen über die Kohorten hinweg konsistent und unabhängig von der Art der Auswertung. Vier von fünf Patienten zeigten ein Ansprechen auf die Behandlung mit Axi-Cel.

Dauer des Ansprechens

Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod aufgrund von Krankheitsrezidiv oder Arzneimittel-assoziiertes Toxizität. Die mediane DOR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets betrug 11,1 Monate (95 %-KI: [3,9; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,3 Monaten (95 %-KI: [11,0; 12,1]). In Kohorte 1 zeigte sich eine mediane DOR von 5,0 Monaten (95 %-KI: [2,1; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,1 Monaten (95 %-KI: [10,8; 12,1]). Für Kohorte 2 war die mediane DOR noch nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]). Die mediane Follow-up-Dauer betrug 11,3 Monaten (95 %-KI: [11,1; 14,2]). Der KM-Schätzer des Anteils der Patienten mit einem Ansprechen zu Monat 12 lag bei 48,7 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Es zeigt sich somit erwartungsgemäß ein ähnliches Bild für die DOR wie bereits für das OS.

Bestes Ansprechen

Das beste Ansprechen basierte für jeden Patienten auf der Beurteilung des Ansprechens – CR, PR, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD), nicht auswertbar (not evaluable, NE), nicht erhoben (not done, ND) – zu jedem Zeitpunkt, vorgenommen entweder durch den Prüfarzt oder ein Mitglied des unabhängigen radiologischen Reviewkomitees unter Verwendung der IWG 2007 Kriterien. In der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets der inferenzstatistischen Analyse betrug der Anteil der Patienten mit CR 58 % (59/101 Patienten) und mit PR 25 % (25/101 Patienten). Für Kohorte 1 lag der Anteil an Patienten mit CR bei 53 % (41/77 Patienten) und derjenige für Patienten mit PR bei 30 % (23/77 Patienten). In Kohorte 2 zeigten sich entsprechende Anteile für CR bzw. PR von 75 % (18/24 Patienten) bzw. 8 % (2/24 Patienten). Für 2 Patienten (2 %) wurde als bestes Ansprechen „nicht erhoben“ ermittelt, da diese Patienten bereits vor der ersten Krankheitsbeurteilung verstorben sind. Für alle Datenerhebungen lässt sich festhalten, dass der Anteil an Patienten mit einer CR höher ist als derjenige an Patienten mit einer PR.

Sicherheit

Innerhalb eines Zeitraums von bis zu 18 Monaten nach Erhalt der Infusion von Axi-Cel erlebten alle Patienten (100 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Insgesamt zeigten 75 Patienten (von 77 Patienten, 97 %) in Kohorte 1, 23 Patienten (von 24 Patienten, 96 %) in Kohorte 2 bzw. 98 Patienten (von 101 Patienten, 97 %) im gesamten mITT-Analyse-Set UEs vom Grad 3 oder höher. Die Häufigkeit von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) war vergleichbar zwischen Kohorte 1 (53 %), Kohorte 2 (54 %) und dem gesamten mITT-Analyse-Set (53 %). Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende UEs vom Grad 3 oder höher wurden bei 49 Patienten (64 %) in Kohorte 1, bei 15 Patienten (63 %) bzw. bei 64 Patienten (63 %) des gesamten mITT-Analyse-Sets beobachtet. Für SUEs im Zusammenhang mit der Behandlung mit Axi-Cel vom Grad 3 oder höher ergaben sich folgende Werte: Entsprechende Ereignisse traten in Kohorte 1 bei 24 Patienten (31 %), in Kohorte 2 bei 8 Patienten (33 %) und in Bezug auf das gesamte mITT-Analyse-Set bei 32 Patienten (32 %) auf. Diese Daten zeigen insgesamt, dass das Sicherheitsprofil für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten der beiden Kohorten vergleichbar ist. Bezüglich der identifizierten sowie potenziellen Risiken zeigten sich die im Rahmen einer Anti-CD19-Immuntherapie zu erwartenden Ergebnisse.

Insgesamt verstarben in der Studie ZUMA-1 44 Patienten, die mit Axi-Cel behandelt wurden, die überwiegende Mehrheit davon (41 Patienten) aufgrund einer Krankheitsprogression oder aufgrund einer Krankheitsprogression und anschließender Antikrebs-Therapie.

Die Infusion mit Axi-Cel wird einmalig verabreicht. Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ist daher nicht möglich. Aus diesem Grund konnte der Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ nicht erhoben werden.

SCHOLAR-1

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 (ohne primär refraktäre Patienten)

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)					
<i>Überlebensstatus zum letzten Follow-up</i>					
n	122	84	53	165	424
Noch am Leben (zensiert), n (%)	27 (22,1)	12 (14,3)	4 (7,5)	19 (11,5)	62 (14,6)
Verstorben, n (%)	95 (77,9)	72 (85,7)	49 (92,5)	146 (88,5)	362 (85,4)
<i>Kaplan-Meier-Schätzer</i>					
Monat 6 [95 %-KI]	0,54 [0,45; 0,62]	0,50 [0,39; 0,60]	0,34 [0,22; 0,47]	0,54 [0,46; 0,62]	0,51 [0,46; 0,56]
Monat 12 [95 %-KI]	0,31 [0,23; 0,40]	0,31 [0,21; 0,41]	0,15 [0,07; 0,25]	0,28 [0,21; 0,35]	0,28 [0,24; 0,32]
Monat 24 [95 %-KI]	0,24 [0,16; 0,32]	0,17 [0,10; 0,26]	0,06 [0,02; 0,15]	0,17 [0,12; 0,24]	0,18 [0,14; 0,22]
Median [95 %-KI] (Monate)	6,4 [5,2; 9,1]	5,9 [3,9; 8,5]	4,7 [4,0; 5,6]	6,6 [5,7; 7,8]	6,1 [5,4; 6,7]
Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)					
<i>Ansprechrate auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	48 (39,3)	1 (20)	16 (25,8)	33 (20)	98 (27,7)
95 %-KI	[30,6; 48,6]	[0,5; 71,6]	[15,5; 38,5]	[14,2; 26,9]	[23,1; 32,7]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					27,4 [18,1; 39,2]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Parameter	CORAL N = 122	LY12 N = 107	MAYO N = 62	MDACC N = 165	Gesamt N = 456
<i>CR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	25 (20,5)	1 (20)	4 (6,5)	11 (6,7)	41 (11,6)
95 %-KI	[13,7; 28,7]	[0,5; 71,6]	[1,8; 15,7]	[3,4; 11,6]	[8,4; 15,4]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					11,0 [5,2; 21,7]
<i>PR auf nachfolgende Therapie¹</i>					
n	122	5	62	165	354
Responder, n (%)	23 (18,9)	0 (0)	12 (19,4)	22 (13,3)	57 (16,1)
95 %-KI	[12,3; 26,9]	[0; 52,2]	[10,4; 31,4]	[8,5; 19,5]	[12,4; 20,4]
DerSimonian-Laird-Schätzer [95 %-KI]					16,2 [12,4; 20,8]
¹ Erste Therapie nach der qualifizierenden Feststellung der Therapierefraktärität oder Rezidiv nach Transplantation N = Anzahl der Patienten, welche die Kriterien des SCHOLAR-Evaluable-Sets erfüllen (ohne primär refraktäre Patienten); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI = Konfidenzintervall; ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrage); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); PR = Partial Response (partielles Ansprechen)					

Gesamtüberleben

Das mediane OS betrug 6,1 Monate mit 6-, 12- bzw. 24-Monats-Überlebensraten von 51 %, 28 % bzw. 18 %.

Objektive Ansprechrage

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte durch den Prüfarzt gemäß der IWG 1999 Kriterien. Insgesamt befanden sich im RR-Evaluable-Analyse-Set 354 Patienten (ohne primär refraktäre Patienten). Dieses Analyse-Set umfasste alle Patienten, welche die Kriterien bezüglich einer refraktären/rezidierten Erkrankung erfüllten, eine Salvage-Therapie für die refraktäre/rezidierte Erkrankung erhielten und für welche eine Krankheitsbeurteilung nach Erhalt dieser Salvage-Therapie vorlag. Von diesen sprachen 98 Patienten auf eine Therapie ihrer refraktären/rezidierten Erkrankung an. Der DerSimonian-Laird-Schätzer der Ansprechrage betrug 27,4 % (95 %-KI: [18,1; 39,2]).

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und SCHOLAR-1

Gesamtüberleben

Die standardisierten Ratios der 3-, 6-, 12- bzw. 18-Monats-Überlebensraten betragen 1,54 (95 %-KI: [1,41; 1,71]), 2,09 (95 %-KI: [1,77; 2,47]), 3,30 (95 %-KI: [2,55; 4,32]) bzw. 3,81 (95 %-KI: [2,81; 5,35]). Das Hazard Ratio des nach den präspezifizierten Kovariaten stratifizierten Cox-Modells lag bei 0,26 (95 %-KI: [0,19; 0,37]). Das Mortalitätsrisiko ist somit unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der Salvage-Therapie in SCHOLAR-1 um 74 % reduziert. Der zugehörige p-Wert war signifikant und lag bei $p < 0,0001$. Es zeigt sich ein dramatischer Unterschied und deutlicher Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens für die mit Axi-Cel behandelten Patienten im Vergleich zu der externen Kontrollgruppe. Für den historischen Vergleich der Studie ZUMA-1 und der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 konnte die standardisierte Differenz des medianen Gesamtüberlebens nicht bestimmt werden, da das mediane Gesamtüberleben in ZUMA-1 noch nicht erreicht war.

Objektive Ansprechrate

Bei dem historischen Vergleich der Studie ZUMA-1 und der gepoolten Analyse SCHOLAR-1 zeigt sich ein Anstieg um das 3-Fache (ORR) bzw. um das 8-Fache (CR) hinsichtlich der Ansprechraten für Patienten in ZUMA-1. Die Odds Ratios für das ORR bzw. CR betragen 8,12 (95 %-KI: [4,77; 14,10]) bzw. 10,73 (95 %-KI: [6,26; 18,35]) mit einem signifikanten p-Wert von jeweils $p < 0,0001$. Die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen ist für die mit Axi-Cel behandelten Patienten somit um ein Vielfaches höher als für die externe Kontrollgruppe.

Historischer Vergleich zwischen ZUMA-1 und systematischer Literaturrecherche (SLR)

Eingeschlossene Studien aus der systematischen Literaturrecherche

In Tabelle 1-10 sind die Ergebnisse der aus der systematischen Literaturrecherche eingeschlossenen Studien zu den vier für den historischen Vergleich verwendeten Endpunkten „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrate“ und „Vollständiges Ansprechen“ zusammenfassend dargestellt. Dabei wurde die „Objektive Ansprechrate“ sowie das „Vollständige Ansprechen“ bei Studien zur allogenen Stammzelltransplantation nicht berücksichtigt, da die Patienten in solchen Studien häufig bereits mit einem vollständigen Ansprechen aufgrund der Konditionierung in die Studie eingeschlossen werden und somit nur der Erhalt des Ansprechens gemessen wird. Die vorliegenden Daten wurden für den historischen Vergleich nur verwendet, wenn die berichtete (Teil-)Population zu mindestens 80 % dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Diese Festlegung wurde getroffen, da es gemäß den IQWiG-Methoden im Hinblick auf ein spezifisches Einschlusskriterium hinreichend ist, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Wurde mehr als eine Behandlungsstrategie untersucht, wurden nur Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln und zu Stammzelltransplantationen berücksichtigt. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns sowie verschiedener Methoden zur Berechnung wird auf

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Angaben zur Statistik (z. B. Konfidenzintervalle) verzichtet. Ebenso wurde auf den Vergleich von Daten zur Sicherheit verzichtet, da die Daten zu UEs etc. in den eingeschlossenen Publikationen sehr heterogen berichtet werden. Zudem unterscheiden sich die Nebenwirkungen einer klassischen Chemotherapie auch qualitativ von denen einer Stammzelltransplantation oder der Behandlung mit Axi-Cel.

Von den insgesamt 15 für den historischen Vergleich verwendeten Studien liefern sechs Studien Daten zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln und neun Studien Daten zur allogenen Stammzelltransplantation. Alle neun Studien zur allogenen Stammzelltransplantation sind retrospektive Analysen, wohingegen drei der sechs Studien zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln ein prospektives Design aufweisen.

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien aus der SLR

Nr.	Studie	Gesamtüberleben nach 1 Jahr [%] [#]	Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr [%] [#]	Objektive Ansprechrate n/N [%] ^{#,*}	Vollständiges Ansprechen n/N [%] ^{#,*}
Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel					
1	Aurer <i>et al.</i> , 2002	n. a.	n. a.	7/14 (50)	n. a.
2	Eyre <i>et al.</i> , 2016	15 %	5 %	19/80 (24)	8/80 (10)
3	Olivieri <i>et al.</i> , 2005	n. a.	n. a.	10/14 (71)	9/14 (64)
4	Pan <i>et al.</i> , 2002	n. a.	n. a.	7/13 (54)	3/13 (23)
5	Pettengell <i>et al.</i> , 2012	n. a.	n. a.	26/64 (41)	15/64 (23)
6	Wilder <i>et al.</i> , 2001	n. a.	n. a.	31/51 (61)	14/51 (27)
Allogene Stammzelltransplantation					
1	Armand <i>et al.</i> , 2008	69 %	48 %	n. z.	n. z.
2	Avivi <i>et al.</i> , 2014	54 %	45 %	n. z.	n. z.
3	Bacher <i>et al.</i> , 2012	42 %	33 %	n. z.	n. z.
4	Fenske <i>et al.</i> , 2016	54 %	44 %	n. z.	n. z.
5	Ghobadi <i>et al.</i> , 2015	40 %	36 %	n. z.	n. z.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nr.	Studie	Gesamtüberleben nach 1 Jahr [%] [#]	Progressionsfreies Überleben nach 1 Jahr [%] [#]	Objektive Ansprechrate n/N [%] ^{#,*}	Vollständiges Ansprechen n/N [%] ^{#,*}
6	Heinzelmann <i>et al.</i> , 2018	49 %	n. a.	n. z.	n. z.
7	Lazarus <i>et al.</i> , 2010	33 %	29 %	n. z.	n. z.
8	Rigacci <i>et al.</i> , 2012	55 %	48 %	n. z.	n. z.
9	van Kampen <i>et al.</i> , 2011	65 %	52 %	n. z.	n. z.

Es werden die Prozentangaben der jeweiligen Publikation dargestellt.
* Es werden nur die für den historischen Vergleich verwendeten Patienten angegeben.
SLR = systematische Literaturrecherche; n = Anzahl Patienten mit Ansprechen; N = Anzahl Patienten in der Population; n. a. = nicht angegeben; n. z. = nicht zutreffend

Für den historischen Vergleich wurden Berechnungen basierend auf zwei voneinander getrennten Analyse-Sets durchgeführt. Da es sich bei Stammzelltransplantationen und Arzneimitteltherapien um zwei völlig verschiedene Therapiekonzepte handelt, wurde Axi-Cel zum einen gegen bisher in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel und zum anderen gegen allogene Stammzelltransplantationen (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) verglichen.

Die nachfolgend angegebenen Werte können von denen in den jeweiligen Publikationen oder dem Studienbericht von ZUMA-1 abweichen, da für den historischen Vergleich neue Berechnungen auf Basis der Anzahl von Ereignissen bezogen auf die Gesamtpopulation vorgenommen wurden.

Vergleich ZUMA-1 vs. bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel

Gesamtüberleben

Hinsichtlich des OS zeigt die Behandlung mit Axi-Cel bei Patienten nach zwei systemischen Therapien einen erheblichen Vorteil gegenüber den bisher zugelassenen Therapien. So betrug der Anteil überlebender Patienten nach einem Jahr in der Studie von Eyre *et al.* lediglich 15,6 %, wohingegen unter der Behandlung mit Axi-Cel 60,4 % der Patienten nach einem Jahr noch am Leben waren (relatives Risiko [RR] = 0,47; 95 %-KI: [0,36; 0,61]; $p < 0,0001$).

Progressionsfreies Überleben

Das PFS ein Jahr nach der Behandlung mit Axi-Cel betrug 44,6 % im Vergleich zu 5,6 % bei Patienten aus der Studie von Eyre *et al.* Das relative Risiko beträgt 0,59 (95 %-KI: [0,49; 0,70]; $p < 0,0001$).

Objektive Ansprechrate

Die ORR betrug bei mit Axi-Cel behandelten Patienten 83,2 % im Vergleich zu 43,1 % (fixed effects model) bzw. 47,9 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der sechs eingeschlossenen Studien (Aurer *et al.*, Eyre *et al.*, Olivieri *et al.*, Pan *et al.*, Pettengell *et al.* und Wilder *et al.*). Das relative Risiko beträgt 0,32 (random effects model; 95 %-KI: [0,21; 0,51]; $p < 0,0001$).

Vollständiges Ansprechen

Das CR in ZUMA-1 beträgt 58,4 % im Vergleich zu 23,7 % (fixed effects model) bzw. 25,9 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse mit fünf eingeschlossenen Studien (Eyre *et al.*, Olivieri *et al.*, Pan *et al.*, Pettengell *et al.* und Wilder *et al.*). Das relative Risiko beträgt 0,56 (random effects model; 95 %-KI: [0,44; 0,71]; $p < 0,0001$).

Der historische Vergleich zwischen ZUMA-1 und den in der systematischen Literaturrecherche eingeschlossenen Studien zu bisher in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln belegt die hohe Wirksamkeit von Axi-Cel. Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL oder PMBCL nach zwei systemischen Therapien, die in Deutschland in-label behandelt werden, weisen eine erheblich geringere Rate für das vollständige Ansprechen (24 – 26 %) als mit Axi-Cel behandelte Patienten (58 %) auf. Beim wichtigsten Endpunkt Gesamtüberleben ist der Effekt deutlich positiv ausgeprägt. So ist die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres zu versterben unter Axi-Cel um 53 % im Vergleich zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln reduziert.

Vergleich ZUMA-1 vs. allogene Stammzelltransplantation

Gesamtüberleben

Das OS betrug in ZUMA-1 nach einem Jahr 60,4 % im Vergleich zu 51,0 % (fixed effects model) bzw. 50,8 (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der neun eingeschlossenen Studien (Armand *et al.*, Avivi *et al.*, Bacher *et al.*, Fenske *et al.*, Ghobadi *et al.*, Heinzlmann *et al.*, Lazarus *et al.*, Rigacci *et al.* und van Kampen *et al.*). Das relative Risiko beträgt 0,80 (random effects model; 95 %-KI: [0,58; 1,11]; $p = 0,0657$).

Progressionsfreies Überleben

Das PFS in ZUMA-1 nach einem Jahr betrug 44,6 % im Vergleich zu 42,1 % (fixed effects model) bzw. 41,8 % (random effects model) bei Patienten aus der Meta-Analyse der acht eingeschlossenen Studien (Armand *et al.*, Avivi *et al.*, Bacher *et al.*, Fenske *et al.*, Ghobadi *et al.*, Lazarus *et al.*, Rigacci *et al.* und van Kampen *et al.*). Das relative Risiko beträgt 0,95 (random effects model; 95 %-KI: [0,80; 1,14]; $p = 0,6051$).

Mit der alloSCT steht den Patienten eine kurative Behandlungsoption zur Verfügung, die jedoch nur von Patienten in Anspruch genommen werden kann, bei denen keine Kontraindikationen oder Risikofaktoren bestehen, die gegen eine alloSCT sprechen.

Patienten, die nicht für eine alloSCT in Frage kommen, können jedoch mit Axi-Cel behandelt werden. In den in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien wurden meist nur Patienten mit einer alloSCT behandelt, die auf eine der alloSCT vorangestellte Chemotherapie ein Ansprechen gezeigt haben. Die untersuchten Patienten waren demnach zumindest partiell tumorfrei. Aufgrund der unterschiedlichen Voraussetzungen für eine Behandlung und der Vorselektion von Patienten bei der alloSCT ist daher bedingt durch die Heterogenität der Patientengruppen nicht von einer statistisch signifikanten Überlegenheit von Axi-Cel gegenüber einer alloSCT auszugehen. Der dargestellte Vergleich für OS zeigt jedoch einen numerischen Vorteil für Axi-Cel, obwohl mit Axi-Cel behandelte Patienten eine nachweisbare Tumorlast im Vergleich zu Patienten mit einem partiellen oder vollständigen Ansprechen auf eine Vorbehandlung vor einer alloSCT aufweisen.

Die patientenrelevanten Ergebnisse, die für Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, sind als dramatisch anzusehen. Die Vorlage historischer Vergleiche, die mit den dargestellten Endpunkten durchgeführt wurden, ist gerechtfertigt und aussagekräftig, da es sich hierbei um die beste verfügbare Evidenz für die Behandlung von Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom ab der dritten Therapielinie handelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassende Tabelle der Studienergebnisse

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ZUMA-1, dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1 sowie dem historischen Vergleich ZUMA-1 vs. SLR für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrates“ und „Vollständiges Ansprechen“

Endpunkt	ZUMA-1 mITT gesamt	ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1	ZUMA-1 vs. SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	ZUMA-1 vs. SLR – alloSCT
<i>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</i>				
OS nach 12 Monaten	KM-Schätzer [95 %-KI] 60,4 [50,2; 69,2]	Standardisierte Differenz/Ratio der Überlebensraten [95 %-KI] 3,30 [2,55; 4,32]	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,47 [0,36; 0,61] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,80 [0,58; 1,11] p-Wert 0,0657
OS nach 18 Monaten	KM-Schätzer [95 %-KI] 52,2 [40,2; 62,9]	Standardisierte Differenz/Ratio der Überlebensraten [95 %-KI] 3,81 [2,81; 5,35]	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<i>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)</i>				
PFS nach 12 Monaten	KM-Schätzer [95 %-KI] 44,1 [34,3; 53,5]	Nicht zutreffend	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,59 [0,49; 0,70] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,95 [0,80; 1,14] p-Wert 0,6051

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	ZUMA-1 mITT gesamt	ZUMA-1 vs. SCHOLAR-1	ZUMA-1 vs. SLR – Bisher in Deutschland zugelassene Arzneimittel	ZUMA-1 vs. SLR – alloSCT
Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)				
ORR nach 12 Monaten	Patienten mit OR, n (%) [95 %-KI] 84 (83) [74; 90]	Odds Ratio [95 %-KI] 8,12 [4,77; 14,10] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,32 [0,21; 0,51] p-Wert < 0,0001	Nicht zutreffend
Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR)				
CR nach 12 Monaten	Patienten mit CR, n (%) 59 (58)	Odds Ratio [95 %-KI] 10,73 [6,26; 18,35] p-Wert < 0,0001	Relatives Risiko [95 %-KI] 0,56 [0,44; 0,71] p-Wert < 0,0001	Nicht zutreffend
SLR = systematische Literaturrecherche; mITT = modified Intention to Treat; alloSCT = Allogeneic Stem Cell Transplantation (allogene Stammzelltransplantation); OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KM = Kaplan-Meier; KI = Konfidenzintervall; PFS = Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); OR = Objective Response (objektives Ansprechen); n = Anzahl Patienten mit Merkmal/Ereignis; CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen)				

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die abschließende Ableitung des Zusatznutzens müssen im Fall von Axi-Cel zwei wesentliche Aspekte berücksichtigt werden: zum einen der Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit über die vorliegende Zulassungsstudie ZUMA-1, den Vergleich zwischen ZUMA-1 und der zulassungsrelevanten gepoolten Analyse SCHOLAR-1 sowie den Vergleich zwischen ZUMA-1 und mittels einer SLR identifizierten Studien, zum anderen die Besonderheit des hier vorliegenden Therapiekonzeptes.

Bezüglich der Wirksamkeit zeigen die mit diesem Dossier vorgelegten Daten einen deutlichen Vorteil von Axi-Cel bezüglich des Gesamtüberlebens – so war das Mortalitätsrisiko unter Axi-Cel im Vergleich zu den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten statistisch signifikant um 76 % reduziert. Dass das mediane Gesamtüberleben für das gesamte mITT-Analyse-Set in ZUMA-1 bisher noch nicht erreicht wurde, spricht ebenfalls für die Effektivität der Therapie. Ein Großteil der Patienten ist zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes noch am Leben (52 % nach 18 Monaten). Dies entspricht einer bisher nie dagewesenen dramatischen Verbesserung der Prognose für diese Patienten. Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Therapie ist um ein Vielfaches und eindeutig statistisch signifikant gegenüber den in SCHOLAR-1 erhobenen Daten erhöht. Für den historischen Vergleich der Daten aus ZUMA-1 mit publizierten Studien zu bisher in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln und alloSCT zeigen sich Ergebnisse in einem ähnlichen Ausmaß. Für ZUMA-1 alleine zeigt sich auch ohne Vergleich mit anderen Therapien bereits, dass das Ansprechen über die Kohorten hinweg konsistent ist; unabhängig von der Auswertung bezüglich der Kohorten sprechen 4 von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5 Patienten auf die Behandlung mit Axi-Cel. Die Sicherheitsdaten zeigten in der Studie ZUMA-1 die im Rahmen einer Anti-CD19-Immuntherapie zu erwartenden Ergebnisse.

Hinsichtlich des Therapiekonzeptes sind folgende Punkte mit in die Gesamtschau zur Beurteilung des Zusatznutzens einzubeziehen: Es handelt sich bei der CAR-T-Zell-Therapie um ein gänzlich neuartiges Therapiekonzept zur Behandlung maligner Erkrankungen. Die Patienten werden mit Hilfe einer auf ihren eigenen genetisch veränderten Immunzellen basierenden Therapie behandelt. So werden körpereigene Funktionen gezielt genutzt, um die bereits beschriebene, so bisher noch nicht im Rahmen einer pharmakologischen Therapie beobachtete Wirksamkeit zu erzielen.

Zusammenfassend lässt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse ein beträchtlicher Zusatznutzen für Axi-Cel für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten mit DLBCL und PMBCL werden international und auch gemäß der deutschen Leitlinie mit R-CHOP als Erstlinien-Therapie behandelt. Für Patienten ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten, die mit Salvage-Chemotherapie eine komplette oder partielle Remission erreichen, steht eine konsolidierende Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) zur Verfügung. Für Patienten mit chemosensitivem Rezidiv und weniger als einjährigem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder chemorefraktärer Erkrankung wird eine alloSCT empfohlen. Bei Kontraindikation gegen eine alloSCT verbleiben diesen Patienten nur experimentelle Therapieansätze bzw. ein Wechsel von einem kurativen zu einem palliativen Therapiekonzept. Für Patienten mit mehrfach rezidivierten aggressiven B-Zell-Lymphomen steht als einzig zugelassene Substanz Pixantron zur Verfügung.

Patienten, die für eine Therapie mit Axi-Cel in Frage kommen, haben eine nach zwei oder mehr systemischen Therapien refraktäre oder rezidivierte Erkrankung, ohne dass eine dauerhafte Remission des Lymphoms erzielt werden konnte. Diese Patienten sind physisch und psychisch extrem belastet, da sie oft in sehr kurzer Zeit sehr eingreifende und nebenwirkungsreiche Therapien über sich ergehen lassen mussten. Etwa ein Drittel aller

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit aggressiven B-Zell-Lymphomen bleibt therapierefraktär oder erleidet nach Erreichen einer Remission ein Rezidiv der Erkrankung. Ca. 60 % der Patienten sprechen auf Salvage-Chemotherapie an, die Voraussetzung für eine konsolidierende Hochdosis-Therapie und eine ASCT ist. Die alloSCT bleibt wegen ihrer unverändert hohen Morbidität und Mortalität jüngeren, ansonsten körperlich fitten Patienten vorbehalten.

Angestrebte Ziele aller Therapien sind die Heilung sowie die Verlängerung der Lebenszeit der Patienten. Ebenfalls wichtig ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression sowie die Verbesserung der Lebensqualität. Die Patienten in dieser Therapielinie werden häufig mit einem palliativen Therapiekonzept behandelt und weisen aufgrund des Mangels an wirksamen kurativen Behandlungsmöglichkeiten eine vergleichsweise schlechte Prognose auf.

Die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten für die oben genannten Patienten sind begrenzt. Sie werden meistens Off-Label unter der Nutzung des ärztlichen Therapiefreiraums angewendet. Ihr Einsatz wird durch eine deutlich begrenzte Wirksamkeit und die hohe Toxizität dieser Maßnahmen limitiert, sodass viele Patienten auch heute noch einem palliativen Therapiekonzept zugeführt werden müssen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	871 – 1 064
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Beträchtlicher Zusatznutzen	871 – 1 064
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Produktpreis: 389.130,00 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 7.408,19 – 9.262,75 € Resultierende Spanne: 396.538,19 – 398.392,75 €	GKV-Patienten: 1 021 – 1 248 Produktpreis: 397.301.730,00 – 485.634.240,00 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 7.563.761,99 – 11.559.912,00 € Resultierende Spanne: 404.865.491,99 – 497.194.152,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
404.865.491,99 – 497.194.152,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Produktpreis: 389.130,00 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 7.408,19 – 9.262,75 € Resultierende Spanne: 396.538,19 – 398.392,75 €	GKV-Patienten: 1 021 – 1 248 Produktpreis: 397.301.730,00 – 485.634.240,00 € Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 7.563.761,99 – 11.559.912,00 € Resultierende Spanne: 404.865.491,99 – 497.194.152,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
404.865.491,99 – 497.194.152,00 €

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Gabe von Axi-Cel muss in einer qualifizierten klinischen Einrichtung erfolgen. Die Axi-Cel-Therapie ist unter der Anleitung von medizinischem Fachpersonal einzuleiten und zu überwachen, das in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und das in der Verabreichung von Axi-Cel und dem Management von Patienten, die mit Axi-Cel behandelt werden, geschult ist. Vor der Infusion müssen mindestens vier Dosen Tocilizumab sowie Notfallausrüstung für den Fall eines CRS zur Anwendung bereitstehen.

Axi-Cel ist nur für die autologe Anwendung vorgesehen und ist in Form einer intravenösen Infusion zu verabreichen.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphodepletion)

- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus intravenös verabreichtem Cyclophosphamid 500 mg/m² und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m² besteht, sollte am 5., 4. und 3. Tag vor Infusion von Axi-Cel verabreicht werden.

Prämedikation

- Die Gabe von oralem Paracetamol (500 – 1000 mg) und intravenösem oder oralem (oder äquivalentem) Diphenhydramin 12,5 mg ca. 1 Stunde vor der Axi-Cel-Infusion wird empfohlen.
- Die prophylaktische Anwendung systemischer Steroide wird nicht empfohlen, da diese die Aktivität von Axi-Cel beeinflussen können.

Überwachung

- Die Patienten sind in den ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptomen eines potenziellen CRS, auf neurologische Ereignisse und andere Toxizitäten zu überwachen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nach Ablauf der ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.

Axi-Cel enthält genetisch modifizierte humane Blutzellen. Medizinische Fachkräfte, die Axi-Cel handhaben, müssen daher geeignete Vorsichtsmaßnahmen treffen (Handschuhe und Schutzbrille tragen), um eine potenzielle Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung von Axi-Cel

- Es ist zu verifizieren, dass die Identität (ID) des Patienten mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf der Axi-Cel-Kassette übereinstimmt.
- Der Axi-Cel-Beutel darf nicht aus der Kassette genommen werden, wenn die Informationen auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit denen des Patienten, der Axi-Cel erhalten soll, übereinstimmen.
- Nachdem die Patienten-ID bestätigt wurde, ist der Axi-Cel-Beutel aus der Kassette zu nehmen.
- Stellen Sie sicher, dass die Patienteninformationen auf dem Etikett der Kassette mit den Informationen auf dem Etikett des Beutels übereinstimmen.
- Vor dem Auftauen ist der Beutel auf Unversehrtheit zu untersuchen. Wenn der Beutel beschädigt ist, sind die vor Ort geltenden Bestimmungen einzuhalten (oder es ist direkt Kontakt mit Kite aufzunehmen).
- Der Infusionsbeutel ist gemäß den vor Ort geltenden Bestimmungen in einen zweiten sterilen Beutel zu verpacken.
- Axi-Cel ist bei ca. 37°C unter Verwendung eines Wasserbads oder einer Methode zum trockenen Auftauen aufzutauen, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Der Beutelinhalt ist vorsichtig durchzumischen, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn weiterhin Zellklumpen sichtbar sind, ist der Beutelinhalt weiter vorsichtig durchzumischen. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Durchmischen auflösen lassen. Axi-Cel darf vor der Infusion nicht gewaschen, zentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden. Das Auftauen sollte ca. 3 bis 5 Minuten dauern.
- Nach dem Auftauen ist Axi-Cel bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (20 – 25°C) stabil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Verabreichung*

- Nur zur autologen Anwendung.
- Vor der Infusion und während der Nachbeobachtung müssen Tocilizumab und Notfallausrüstung zur Verfügung stehen.
- Es dürfen keine Filter zur Leukozytendepletion verwendet werden.
- Für die Gabe von Axi-Cel wird ein zentralvenöser Zugang empfohlen.
- Die Identität des Patienten muss erneut verifiziert werden, um sie mit den Patienten-Identifizierungsmerkmalen auf dem Axi-Cel-Beutel abzugleichen.
- Die Schläuche sind vor der Infusion mit 0,9% Natriumchloridlösung (0,154 mmol Natrium pro ml) zu spülen.
- Es ist der gesamte Inhalt des Axi-Cel-Beutels innerhalb von 30 Minuten zu infundieren, entweder mittels Schwerkraft oder über eine peristaltische Pumpe. Axi-Cel ist nach dem Auftauen bei Raumtemperatur bis zu 3 Stunden stabil.
- Der Beutel ist während der Axi-Cel-Infusion sanft zu schütteln, um ein Verklumpen der Zellen zu vermeiden.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Produktbeutels infundiert wurde, sind die Schläuche mit derselben Infusionsrate mit 0,9% Natriumchloridlösung (0,154 mmol Natrium pro ml) durchzuspülen, um sicherzustellen, dass die gesamte Axi-Cel-Dosis appliziert wurde.

Die weiteren Vorgaben sind der Fachinformation zu entnehmen.