

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Axicabtagen-Ciloleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.07.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach 3 oder mehr systemischen Therapien.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (mehrseitige Tabelle)

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c, d}
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom ^e nach 3 oder mehr systemischen Therapien	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none">▪ Bendamustin▪ CHOP▪ CVP▪ Chlorambucil▪ Cyclophosphamid▪ MCP▪ FCM in Kombination mit Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none">▪ Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung▪ Lenalidomid in Kombination mit Rituximab▪ Rituximab Monotherapie▪ [⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (mehrseitige Tabelle)

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c, d}
<p>a. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z.B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie nicht angezeigt ist und keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs. Bei Single-Komparator-Studien wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>d. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 S. 4 SGB V werden für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms der Grade 1 bis 3a 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 gemäß G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>e. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, bezieht sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA auf das rezidierte oder refraktäre follikuläre Lymphom der Grade 1 bis 3a. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet und analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Die neue WHO-Klassifikation 2022 [2] zu lymphoiden Tumoren grenzt mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.</p> <p>AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; BSG: Bundessozialgericht; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; MCP: Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison; SGB: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA weist im Zusammenhang mit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 S. 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms der Grade 1 bis 3a sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den