

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Axicabtagen Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet:
follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien)

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf	27
5.	Beschluss	29
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	36
B.	Bewertungsverfahren	37
1.	Bewertungsgrundlagen	37
2.	Bewertungsentscheidung	37
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	37
2.2	Nutzenbewertung	37
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	38
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	39
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	43
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	44
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	44
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	46
5.1	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	46
5.2	Stellungnahme BioGene GmbH	83

5.3	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	90
5.4	Stellungnahme Galapagos Biopharma Germany GmbH.....	97
5.5	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	104
5.6	Stellungnahme DGHO, GLA, DAG-HSZT	108
5.7	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	130
D.	Anlagen	136
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	136
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	148

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) wurde am 1. Dezember 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Juni 2022 hat Axicabtagen-Ciloleucel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die

Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Yescarta zur Behandlung des rezidierten oder refraktären (r/r) follikulären Lymphoms (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2022 fristgerecht das Dossier nach Maßgabe des § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Yescarta hat am 1. Dezember 2022 die Umsatzschwelle von 30 Millionen Euro überschritten und wurde bisher nicht unter Vorlage der Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Mit Beschluss vom 2. Februar 2023 wurde das Verfahren zeitlich befristet ausgesetzt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 2. Februar 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze aufgefordert, zum 1. Juli 2023 Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen abweichend von § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht am 30. Juni 2023 zum Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.“ das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Axicabtagen Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Axicabtagen Ciloleucel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta) gemäß Fachinformation

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen für die Behandlung des follikulären Lymphoms (Grade 1 bis 3a) folgende Wirkstoffe zur Verfügung:

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Behandlung des (rezidierten oder refraktären) follikulären Lymphoms: Duvelisib, Ibritumomab-Tiuxetan, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Obinutuzumab, Rituximab, Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel. Bezüglich der Wirkstoffe Interferon alfa-2a, Duvelisib und Ibritumomab-Tiuxetan ist dabei anzumerken, dass diese in Deutschland gegenwärtig außer Vertrieb sind.

Das follikuläre Lymphom ist den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zuzuordnen. Eine Zulassung für die Therapie der indolenten Non-Hodgkin-Lymphome weisen die Zytostatika Bendamustin, Bleomycin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Methotrexat, Mitoxantron, Trofosamid, Vinblastin und Vincristin; sowie die Glukokortikoide Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison auf.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und follikulärer Lymphome Grad 3b.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen sind im Anwendungsgebiet des follikulären Lymphoms grundsätzlich eine Strahlentherapie, eine autologe Stammzelltransplantation und eine allogene Stammzelltransplantation zu nennen.
- zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet des follikulären Lymphoms folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V vor:
- Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021)
 - Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015)

- Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)
- Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022)
- Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022)

Des Weiteren besteht ein Beschluss zu Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use):

- Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B-Non-Hodkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die auf dieser Informationslage bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wird im Folgenden weiter erläutert.

Zunächst wird darauf hingewiesen, dass unabhängig davon, dass das folliculäre Lymphom mit Grad 3b von dem zugelassenen Anwendungsgebiet formal umfasst ist, sich die vorliegende Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf das rezidierte oder refraktäre folliculäre Lymphom der Grade 1 bis 3a bezieht. Dies ist dadurch begründet, dass das folliculäre Lymphom vom Grad 3b 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 wird. Zudem wurden Patientinnen und Patienten mit folliculärem Lymphom vom Grad 3b in der Studie ZUMA-5 nicht untersucht. Axicabtagen-Ciloleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf. Zudem wird dieses Vorgehen durch die neue WHO-Klassifikation 2022² zu lymphoiden Tumoren unterstützt, die mit der neuen Bezeichnung „folliculäre großzellige Lymphome“ die ehemals als „folliculäres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen folliculären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) abgrenzt.

Darüber hinaus wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit folliculärem 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

2 Allaggio R., Amador C.; Anagnostopoulos I.; The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms; Leukemia (2022)

systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt.

Weiter wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht.

Sowohl den vorliegenden aktuellen Leitlinien als auch den schriftlichen Ausführungen der wissenschaftlich- medizinischen Fachgesellschaften ist zu entnehmen, dass keine Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht. Stattdessen wird auf eine patientenindividuelle Therapie, welche sich an verschiedenen Faktoren (u. a. Vortherapie, Zeit bis zum Rezidiv und Komorbiditäten) orientiert, abgestellt. In den vorliegenden aktuellen Leitlinien werden verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären follikulären Lymphoms genannt.³

Aus den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren geht hervor, dass, insbesondere für Patientinnen und Patienten, die entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Aus den aktuellen Leitlinien zur Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet geht darüber hinaus hervor, dass Obinutuzumab-haltige Induktions- und Erhaltungstherapien bei Patientinnen und Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom eingesetzt werden sollten, so dass davon ausgegangen wird, dass entsprechende Obinutuzumab-haltige Therapien auch in späteren Rezidiven eine geeignete Therapieoption darstellen können. In Bezug auf die Chemoimmuntherapien wird daher Obinutuzumab, das in Kombination mit Bendamustin als Induktionstherapie mit anschließender Obinutuzumab-Erhaltungstherapie zugelassen ist, als Therapieoption für die patientenindividuelle Therapie bestimmt.

Ist eine Chemoimmuntherapie nicht angezeigt, insbesondere bei älteren oder komorbiden Patientinnen und Patienten, so kann in der rezidierten Therapiesituation zudem eine Monotherapie mit Rituximab durchgeführt werden.

In den aktuellen Leitlinien wird zudem auch auf weitere Therapieoptionen abgestellt: Sind die Patientinnen und Patienten nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission, kommt die Kombination von Lenalidomid und Rituximab in Frage.

In den vorliegenden aktuellen Leitlinien wird für die rezidierte / refraktäre Therapiesituation weiterhin die Möglichkeit einer Hochdosistherapie mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation genannt. Unter Berücksichtigung des vorliegenden Anwendungsgebietes nach drei oder mehr Vortherapien kann allerdings davon ausgegangen werden, dass eine allogene Stammzelltransplantation in der Regel nicht in Betracht kommt und nur in Einzelfällen angezeigt ist. Dies ging auch aus den eingebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren hervor.

Entsprechend den Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren stellen Behandlungen mit CAR-T-Zellen sowie mit bispezifischen Antikörpern relevante Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Therapielinien) dar.

³ Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit follikulärem Lymphom 2020.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben dem bewertungsgegenständlichen Axicabtagen-Ciloleucel die CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel sowie der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen.

Für Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) und Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) wurde im Rahmen von Orphan-Drug-Bewertungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist befristet bis zum 1. September 2028.

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zum Stellenwert der CAR-T-Zellen und der bispezifischen Antikörper in der Versorgung, werden Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als Behandlungsoptionen für die patientenindividuelle Therapie bestimmt.

Insgesamt wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation für das benannte Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Tisagenlecleucel,
- Mosunetuzumab

unter Berücksichtigung der Vorthherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin,
- CHOP,
- CVP,
- Chlorambucil,
- Cyclophosphamid,
- MCP,
- FCM + Rituximab

jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie;

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,

- Rituximab Monotherapie
- [90Y]-radiomarkierte Ibritumomab-Tiuxetan

unter Berücksichtigung der Vorthherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kam, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Diese betraf einige der benannten Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien.

Diesbezüglich ging aus den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind.

Die Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien, mit Ausnahme von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, werden daher nicht mehr als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem wurden unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren neuere Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet. Daher wird der Beschluss zeitlich befristet. Durch die Befristung wird dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht, geeignete Auswertungen,

welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Axicabtagen Ciloleucel wie folgt bewertet:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem/refraktärem follikulärem Lymphom legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der pivotalen, einarmigen Phase II-Studie ZUMA-5 und der retrospektiven Studie SCHOLAR-5 vor.

Studie ZUMA-5

Bei der Studie ZUMA-5 handelt es sich um eine noch laufende, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit indolentem Non-Hodgkin B-Zell-Lymphom, wobei der histologische Subtyp beschränkt war auf das follikuläre Lymphom vom Grad 1, 2 oder 3a oder das Marginalzonen-Lymphom (gemäß WHO-Klassifikation 2016).

Die Studie ZUMA-5 begann im Juni 2017 und wird an Studienzentren in Nordamerika und Frankreich durchgeführt.

Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom des histologischen Grads 3b oder mit transformiertem follikulärem Lymphom bzw. transformiertem Marginalzonenlymphom waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines monoklonalen Anti-CD20-Wirkstoffs in Kombination mit einer alkylierenden Substanz aufweisen.

Vor der Behandlung waren in der Studie Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats beginnend mit der Leukapherese erforderlich. Der Start der Leukapherese war gleichzeitig der Studieneinschluss. Die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion betrug bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom der Studie ZUMA-5 im Median 27 Tage. Innerhalb dieses Zeitraums konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine gegen den Krebs gerichtete Therapie zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) erhalten.

Die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel erfolgte Fachinformations-konform. Zusätzlich war unter bestimmten Bedingungen eine 2. Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates. Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben und Endpunkte zu Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zum Datenschnitt einer 3. Follow-up-Analyse zu Monat 36 mit Datenschnitt vom 31.03.2022 vor. Diese Follow-up-Analyse ist nicht prädefiniert und wurde durchgeführt als die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel für die behandelten Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom 36 Monate erreicht hatte.

Für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem follikulärem Lymphom nach 3 oder mehr systemischen Therapien und zieht

entsprechend die Daten von 75 der insgesamt 157 in die Studie ZUMA-5 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten heran.

Studie SCHOLAR-5

Die Studie SCHOLAR-5 ist eine retrospektive, multizentrische Studie auf Basis elektronischer Patientenakten, mit Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom. Es wurden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (Grad 1-3a) oder Marginalzonenlymphom eingeschlossen, die 2 oder mehr vorherige Therapielinien erhalten haben.

Mit dieser Studie wird eine externe Vergleichsgruppe (SCHOLAR-5-Kohorte) gebildet, die hinsichtlich der Krankheitsmerkmale mit der Patientenpopulation der 1-armigen Studie ZUMA-5 zu Axicabtagen-Ciloleucel vergleichbar sein sollte.

Für die Studie SCHOLAR-5 wurden gemäß Studienprotokoll Daten zu Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom aus onkologischen Praxen in den USA, dem Vereinigten Königreich, Frankreich und Spanien erhoben, die außerhalb einer klinischen Studie behandelt wurden.

Für die SCHOLAR-5-Kohorte hat der pharmazeutische Unternehmer Daten aus mehreren Datenquellen verwendet. Dabei handelt es sich um Daten aus den beiden Datenbanken IQVIA und Vanderbilt University Medical Center sowie Daten aus der Studie DELTA.

Für die vorliegende Nutzenbewertung resultieren aus den 3 Datenquellen für die Kontrollkohorte insgesamt 82 Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Therapieoptionen aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die SCHOLAR-5-Kohorte aus diesen Datenquellen basieren auf ausgewählten Kriterien, die in der klinischen Studie ZUMA-5 verwendet werden. Entsprechend wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit histologisch bestätigter Diagnose eines indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms mit histologischem Subtyp eines follikulären Lymphoms des Grads 1, Grad 2 oder Grad 3a oder eines Marginalzonenlymphoms betrachtet. Die Daten von Patientinnen und Patienten zum Marginalzonenlymphom wurden entsprechend ausgeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten eine rezidivierende oder refraktäre Erkrankung aufweisen und mindestens die 3. Therapielinie begonnen haben. Es musste bereits eine Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper in Kombination mit einer alkylierenden Chemotherapie erfolgt sein. Entsprechend der ZUMA-5-Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einem follikulären Lymphom mit Grad 3b oder einem transformierten follikulären Lymphom ausgeschlossen.

Die Daten der SCHOLAR-5-Kohorte werden mit den Daten der Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-5 zu Monat 24 (2. Follow-up-Analyse) und zu Monat 36 (3. Follow-up-Analyse) verglichen.

Zum vorgelegten Vergleich

Der pharmazeutische Unternehmer legt einen Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien vor, um den Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dieser besteht auf der Seite von Axicabtagen-Ciloleucel aus patientenindividuellen Daten aus der 1-armigen Studie ZUMA-5 und auf der Vergleichsseite aus den patientenindividuellen Daten aus der retrospektiven Studie SCHOLAR-5.

Um Unterschiede zwischen den Daten aus der Studie ZUMA-5 und der externen Vergleichsgruppe auszugleichen, basieren die Ein- und Ausschlusskriterien für die SCHOLAR-5-Kohorte auf ausgewählten Kriterien, die in der klinischen Studie ZUMA-5 verwendet wurden. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer eine gewichtete Analyse nach einer Standardized-Mortality-Ratio-(SMR)-Gewichtung durch. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers soll mit der Verwendung einer Propensity-Score-Methode

sichergestellt werden, dass die zu beobachtenden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Intervention Axicabtagen-Ciloleucel zugeschrieben werden kann.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich ist nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist im Wesentlichen durch folgende Punkte begründet:

Da im vorgelegten nicht randomisierten Vergleich die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern in der Schätzung berücksichtigt werden. Dafür müssen relevante Confounder systematisch identifiziert werden. Zudem ist sicherzustellen, dass der verwendete Datensatz die notwendigen Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält. Im Anschluss ist mittels geeigneter Adjustierungsmethoden ein möglicher verzerrender Effekt von Confoundern adäquat zu berücksichtigen. Es wurden insgesamt 20 von 26 Variablen präspezifiziert, die für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung verwendet werden sollten. Unter diesen befinden sich die Variablen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)-Gesamtscore und Knochenmarkbeteiligung, deren Wichtigkeit gemäß klinischer Experten als hoch bzw. mittel eingeschätzt wurde. Diese Variablen sind nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten in den für die SCHOLAR-5-Kohorte verwendeten Datenquellen nicht Teil der Variablenliste für die Festlegung der Propensity-Scores und demnach auch nicht in der endgültigen Auswahl an Variablen für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung enthalten. Durch den fehlenden Einbezug zu diesen gemäß klinischer Experten als relevant eingeschätzten Variablen bleibt unsicher, welchen möglichen Einfluss die fehlenden Angaben zu relevanten Confoundern auf die Ergebnissicherheit der beobachteten Effekte zum Gesamtüberleben der SCHOLAR-5-Kohorte haben. Der G-BA sieht im fehlenden Einbezug dieser als relevant eingeschätzten Variablen und den sich daraus ergebenden Unsicherheiten für die Schätzung zum Gesamtüberleben einen wesentlichen Punkt für die Ungeeignetheit des vorgelegten Vergleichs. Zudem wurde für die Liste der ursprünglich 26 Variablen im Studienprotokoll nicht beschrieben, wie diese ausgewählt wurden. Insgesamt wurden nur 9 potenzielle Confounder in das Propensity-Score-Modell einbezogen. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht ersichtlich, wie die Reduktion der Confounder zustande kam, da diesbezüglich unterschiedliche Angaben vorliegen bzw. diese nicht detailliert genug sind.

Im Ergebnis ist der vorgelegte indirekte Vergleich insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet.

Darüber hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten aus den folgenden Kritikpunkten:

Vergleichende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurden ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt.

Darüber hinaus liegen keine vergleichenden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen vor, da diese in der Studie ZUMA-5, nicht jedoch in der SCHOLAR-5-Kohorte erhoben wurden. Damit ist eine vollständige Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis des vorgelegten Vergleichs nicht möglich.

Daneben ist kritisch anzumerken, dass für die 82 in der Analyse betrachteten Patientinnen und Patienten der endgültigen SCHOLAR-5-Kohorte hinsichtlich der jeweils eingesetzten Vergleichstherapien größtenteils nur Angaben zu Wirkstoffklassen und nicht zu konkret eingesetzten Wirkstoffen vorliegen. Zudem befindet sich unter den eingesetzten Therapieoptionen ein größerer Anteil experimenteller Therapien. Es ist somit nicht beurteilbar, ob die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie ZUMA-5 (Interventionsseite) sowie patientenindividuelle Daten aus der retrospektive Studie SCHOLAR-5 (Vergleichsseite).

Der vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 ist insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet.

Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende, folgend genannte sachliche Gründe gerechtfertigt.

Durch die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet der G-BA es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen. Hierfür wird eine Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses für 6 Monate als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens Axicabtagen-Ciloleucel vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel mit dem Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel. Axicabtagen-Ciloleucel wurde als Orphan-Drug zugelassen. Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt entsprechend eine reguläre Bewertung für das neue Anwendungsgebiet.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem / refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien“.

Für diese Patientinnen und Patienten wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vorthherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie ZUMA-5 (Interventionsseite) sowie patientenindividuelle Daten aus der retrospektive Studie SCHOLAR-5 (Vergleichsseite).

Der vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 ist insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet.

Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht belegt ist.

Der Beschluss ist bis zum 1. Juli 2024 befristet, um dem pharmazeutischen Unternehmer zu ermöglichen, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, in einem neuen Dossier zeitnah einzureichen.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind mit Unsicherheiten behaftet. Wesentliche Gründe dafür sind in Unsicherheiten in der Herleitung der Prävalenz des follikulären Lymphoms und in der eingeschränkten Übertragbarkeit von Anteilswerten zu Therapielinien aus den herangezogenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers auf die Prävalenz zu sehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta

(Wirkstoff: Axicabtagen Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Axicabtagen-Ciloleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dosis Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Studie ZUMA-5 nicht untersucht. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Axicabtagen-Ciloleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2023).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Der Fachinformation von Obinutuzumab entsprechend ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Induktionsschema in Kombination mit Bendamustin über 6 Zyklen zu jeweils 28 Tagen vorgesehen. In Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Obinutuzumab wird die Dosis von Bendamustin (in Kombination mit Obinutuzumab) mit 90 mg/m² angegeben. Der Induktionsphase schließt sich eine Obinutuzumab-Monotherapie als Erhaltungstherapie einmal alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren oder bis zu einer Krankheitsprogression an.

Die Fachinformation von Mosunetuzumab sieht im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie über 8 Zyklen zu jeweils 21 Tagen vor, wobei für Patienten, die nach den 8 Zyklen ein vollständiges Ansprechen (CR) aufweisen, keine weitergehenden Behandlungszyklen erforderlich sind. Patienten, die nach den 8 Zyklen ein partielles Ansprechen (PR) aufweisen, werden weitere 9 Behandlungszyklen (insgesamt 17 Zyklen) verabreicht.

CAR-T-Zell-Therapien

Bei Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für diese Wirkstoffe als Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sind in der Lauer-Taxe gelistet, werden jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Die Wirkstoffe unterliegen demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Den Berechnungen wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel werden entsprechend der Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>				
Bendamustin	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1 und 2 eines 28-Tages-Zyklus	6	2	12
Obinutuzumab	<u>Induktionstherapie:</u> 28-Tage-Zyklen;	6	<u>Zyklus 1:</u> 3	8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 <u>Zyklen 2 bis 6:</u> Tag 1		<u>Zyklus 2 - 6:</u> 1	
	<u>Erhaltungstherapie:</u> alle 56 Tage	3	1	3
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	12	21	252
Rituximab	<u>Induktionstherapie:</u> Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tages-Zyklus	1	4	4
	<u>Erhaltungstherapie:</u> Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	4	1	4
<i>Rituximab-Monotherapie</i>				
Rituximab	1 × wöchentlich für 4 Wochen	4	1	4
<i>Tisagenlecleucel</i>				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
<i>Mosunetuzumab</i>				
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus <u>Zyklus 2:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus <u>ab Zyklus 3:</u> Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	8 - 17	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>ab Zyklus 2:</u> 1	10 - 19

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁴

Für Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden der Patientin bzw. dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Axicabtagen-Ciloleucel	< 100 kg: 1 - 2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg	1 - 2 x 10 ⁶ /kg CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
	≥ 100 kg: 2 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (ab 100 kg unabhängig vom Körpergewicht)	2 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin + Obinutuzumab					
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12	12 x 100 mg + 36 x 25 mg
Obinutuzumab	1 000 mg	1 000 mg	1 x 1 000 mg	11	11 x 1 000 mg
Lenalidomid + Rituximab					
Lenalidomid	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	252	252 x 20 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	8	8 x 500 mg + 24 x 100 mg
Rituximab-Monotherapie					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4	4 x 500 mg + 12 x 100 mg
Tisagenlecleucel					
Tisagenlecleucel	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht)	0,6 - 6 x 10 ⁸ CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Mosunetuzumab					
Mosunetuzumab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 mg Tag 15: 60 mg	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1: 1 mg Tag 8: 2 x 1 mg Tag 15: 2 x 30 mg	10 - 19	3 x 1 mg + 10 x 30 mg – 3 x 1 mg + 19 x 30 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 60 mg	<u>Zyklus 2:</u> Tag 1: 2 x 30 mg		
	<u>ab Zyklus 3:</u> Tag 1: 30 mg	<u>ab Zyklus 3:</u> Tag 1: 30 mg	<u>ab Zyklus 3:</u> Tag 1: 1 x 30 mg		

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzel- infusions- beutel	272 000,00€	0 € ⁵	272 000,00 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,53 €	2,00 €	350,68 €	3 286,85 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,12 €	2,00 €	69,93 €	676,19 €
Bendamustin 100 mg	5 PIK	1 620,96 €	2,00 €	204,07 €	1 414,89 €
Bendamustin 100 mg	1 PIK	331,03 €	2,00 €	40,46 €	288,57 €
Bendamustin 25 mg	5 PIK	414,43 €	2,00 €	51,01 €	361,42 €
Bendamustin 25 mg	1 PIK	99,39 €	2,00 €	11,15 €	86,24 €
Obinutuzumab 1 000 mg	1 PIK	2 649,25 €	2,00 €	253,73 €	2 393,52 €
Lenalidomid 20 mg	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Mosunetuzumab 1 mg	1 IFK	275,87 €	2,00 €	25,11 €	248,76 €
Mosunetuzumab 30 mg	1 IFK	7 751,61 €	2,00 €	753,26 €	6 996,35 €

⁵ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

CAR-T-Zellen				
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Tisagenlecleucel	1 Einzel-infusions-beutel	239 000,00 €	0 € ⁵	239 000,00 €

Abkürzungen:

HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TSS = Trockensubstanz ohne Lösungsmittel

Stand Lauer-Tab: 1. Dezember 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie

Bei Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe Zellprodukte, welche aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt werden. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die genannten Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Für Axicabtagen-Ciloleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (500 mg/m² = 950 mg) und Fludarabin (30 mg/m² = 57 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Für Tisagenlecleucel erfolgt - sofern die Anzahl der weißen Blutzellen eine Woche vor der Infusion nicht unter ≤ 1.000 Zellen/ μ l liegt - ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (250 mg/m² = 475 mg) und Fludarabin (25 mg/m² = 47,5 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 2 bis 6 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) unter CAR-T-Zell-Therapie

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 500 mg/m ² = 950 mg	6 PIJ zu 500 mg	84,44 €	2,00 €	9,25 €	73,19 €	3,0	73,19 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	668,70 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Tisagenlecleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 250 mg/m ² = 475 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	4,89 €	55,91 €	3,0	55,91 €
Fludarabin 25 mg/m ² = 47,5 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	334,35 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper - Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie							
HBV-Diagnostik							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Rituximab							
Prämedikation für Rituximab-Monotherapie							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	4,0	32,38 €
Paracetamol ⁹ (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
	– 10 TAB zu 1 000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €		– 3,01 €
HBV-Diagnostik							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Prämedikation für Rituximab + Lenalidomid							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	8,0	64,76 €
Paracetamol ⁹ (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	8,0	2,68 €
	– 10 TAB zu 1 000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €		– 3,01 €
HBV-Diagnostik							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächen- antigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV- Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<i>Mosunetuzumab</i>							
<i>Prämedikation für die ersten beiden Zyklen</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	4,0	32,38 €
Paracetamol ⁹ (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	4,0	2,68 €
	– 10 TAB zu 1 000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €		– 3,01 €
Dexamethason ⁹ (20 mg, i.v.)	10 AMP zu 4 mg	16,92 €	2,00 €	0,36 €	14,56 €	4,0	28,96 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet

eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet

zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen – ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Fachinformation für Yescarta; Stand: Juli 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Axicabtagen Ciloleucel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des

Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. November 2023 6. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Axicabtagen Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien)

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. März 2024 (BAnz AT 10.04.2024 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel gemäß dem Beschluss vom 21. Dezember 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Axicabtagen Ciloleucel

Beschluss vom: 21. Dezember 2023

In Kraft getreten am: 21. Dezember 2023

BAnz AT 24.04.2024 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2022):

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Dezember 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Axicabtagen Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied Ø: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

circa 60 bis 270 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Yescarta (Wirkstoff: Axicabtagen Ciloleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Axicabtagen-Ciloleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dosis Tocilizumab am

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-63) sofern nicht anders indiziert.

Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Axicabtagen-Ciloleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet finden die Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Anwendung von CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien Anwendung (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie, Anlage 1).

Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom vom Grad 3b wurden in der Studie ZUMA-5 nicht untersucht. Das follikuläre Lymphom vom Grad 3b wird gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse analog dem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) behandelt. Axicabtagen-Ciloleucel weist eine separate Zulassung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie auf.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen-Ciloleucel	272 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>762,04 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>	
Bendamustin	6 023,10 €
Obinutuzumab	26 328,72 €
Gesamt	32 351,82 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>11,40 €</i>
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>	
Lenalidomid	427,76 €
Rituximab	21 261,68 €
Gesamt	21 689,44 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>78,84 € - 79,17 €</i>
<i>Rituximab-Monotherapie</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Rituximab	10 630,84 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>46,46 € - 46,79 €</i>
<i>CAR-T-Zell-Therapie</i>	
Tisagenlecleucel	239 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>410,41 €</i>
<i>Mosunetuzumab-Monotherapie</i>	
Mosunetuzumab	70 709,78 € - 133 676,93 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>64,02 € - 64,35 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Axicabtagen-Ciloleucel- Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bendamustin + Obinutuzumab</i>					
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	6	1 200 €
Obinutuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>Zyklus 2 - 9:</u> 1	11	1 100 €
<i>Tisagenlecleucel - Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
<i>Lenalidomid + Rituximab</i>					
<i>Rituximab</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Induktions-</u> therapie: 4 <u>Erhaltungs-</u> therapie: 1	<u>Induktions-</u> therapie: 1 <u>Erhaltungs-</u> therapie: 4	800 €
<i>Rituximab-Monotherapie</i>					
<i>Rituximab</i>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4	400 €
<i>Mosunetuzumab-Monotherapie</i>					
Mosunetuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>Zyklus 1:</u> 3 <u>ab Zyklus 2:</u> 1	10 - 19	1 000 € - 1 900 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

I. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2023 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2024 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/start?1>

BAnz AT 24.04.2024 B1

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Vorthera



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Axicabtagen-Ciloleucel
- **Handelsname:** Yescarta
- **Therapeutisches Gebiet:** follikuläres Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.10.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.10.2023
- **Beschlussfassung:** Ende Dezember 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-889)

Modul 1

(PDF 420,58 kB)

Modul 2

(PDF 373,62 kB)

Modul 3

(PDF 1,22 MB)

Modul 4A

(PDF 13,64 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,01 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/902/>

02.10.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Vorthera Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)

Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel:

- Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:
 - Bendamustin,
 - CHOP,
 - CVP
 - Chlorambucil,
 - Cyclophosphamid,
 - MCP,
 - FCM + Rituximab
- jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie;
 - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
 - Lenalidomid + Rituximab,
 - Rituximab Monotherapie,
 - [90Y]-radiomarkierte Ibritumomab tiuxetan
- unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Stand der Information: Mai 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 672,78 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stimmabgabeverfahren

(PDF 139,26 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.10.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.11.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.10.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Axicabtagen-Ciloleucel - 2022-11-15-D-889*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Dezember 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Axicabtagen-Ciloleucel (follikuläres Lymphom) – Aussetzung des

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/902/>

02.10.2023 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Vorthera
Verfahrens der Nutzenbewertung

Beschlussdatum: 02.02.2023

Inkrafttreten: mit Beschlussdatum

Beschluss veröffentlicht: BAnz AT 24.05.2023 B2

Beschlusstext

(PDF 643,74 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 98,54 kB)

Details zu diesem Beschluss

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.11.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.11.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 15.05.2022 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.07.2023 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.07.2023 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. November 2023 um 12:22 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Axicabtagen Ciloleucel

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	23.10.2023
BioGene GmbH	18.10.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	19.10.2023
Galapagos Biopharma Germany GmbH	20.10.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	23.10.2023
DGHO, GLA, DAG-HSZT	24.10.2023
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Fr. Reimeir	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Höhne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Richter	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Finzsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
BioGene GmbH						
Fr. Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Grubert	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Schieber	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Pütz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Fr. Helf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Poker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Yusufi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
DGHO, GLA, DAG-HSZT						
Hr. Prof. Dr. Dreyling	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Prof. Dr. Dreger	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

Hr. Prof. Dr. Buske	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Viardot	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Bussiliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta®
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Studie ZUMA-5 ist eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase 2-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) oder Marginalzonen-Lymphom (MZL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien untersucht. Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie erfolgte die Zulassung von Axi-Cel für r/r FL-Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien. Diese Patientengruppe steht im Mittelpunkt der Nutzenbewertung. Hierbei handelt es sich um eine Zulassung zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Der Status als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens für die Indikation FL wurde zuletzt am 22. Mai 2022 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt (1). Entsprechend der Zulassung als Orphan Drug und der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) galt bisher der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Aufgrund der Überschreitung, der seit Einführung des GKV-Finanzstabilisierungsgesetzes befindlichen Umsatzschwelle von 30 Mio Euro, unterzieht sich Axi-Cel seit dem 1. Juli 2023 einer vollständigen Bewertung. Die Entscheidung von Gilead/Kite, Axi-Cel in Europa ab der vierten Therapielinie zuzulassen, wurde bewusst getroffen und basiert auf der Erkenntnis, dass es nach wie vor einen wachsenden ungedeckten Bedarf	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
an wirksamen Therapieoptionen für Patienten in dieser späten Therapielinien gibt. Typischerweise werden in dieser Phase wiederholte Therapien angewendet, und viele Patienten werden im Rahmen von klinischen Studien behandelt. Letzteres im Einklang mit der Empfehlung der S3-Leitlinie, die besagt, dass Patienten mit einem Rezidiv eines FL, insbesondere wenn sie auf vorherige Chemoimmuntherapien nicht ausreichend angesprochen haben (POD24), die Gelegenheit erhalten sollten, an klinischen Studien teilzunehmen (2). Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien gehören aufgrund der fortgeschrittenen Therapielinie zu einer Hochrisikogruppe unter den FL-Patienten. Sie haben Merkmale wie z. B. doppelte Refraktärität, weisen einen hohen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)-Gesamtscore auf und haben mehrfache Rezidive erlitten und/oder einen frühen Progress nach dem letzten Therapieversuch gezeigt. Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtern sich die Ansprechraten, die Remissionsdauer sowie das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) (3-5). So nahm die Lebenserwartung beispielsweise in einer Studie mit 569 FL-Patienten aus Spanien in einer alters- und geschlechtsadjustierten Analyse gegenüber der spanischen Allgemeinbevölkerung in der Erstlinie innerhalb von zehn Jahren um 17%, in der Zweitlinie um 45% und in der Drittlinie um 79% ab (4). Daten aus den Real-World Studien SCHOLAR-5 und ReCORD-FL zeigen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit 24 Monate nach Therapie bei Patienten,	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei denen zwei oder mehr Therapien versagt haben, bei ca. 65% liegt und bei Patienten, bei denen drei oder mehr Therapien versagt haben bei ca. 53% (6, 7). Ähnliche Daten liefert eine kürzlich publizierte Meta-Analyse primär basierend auf Studien aus den USA und Europa (publiziert zwischen 2014 und 2021) mit systemischen Therapien. Hier lag die Überlebenswahrscheinlichkeit 24 Monate nach Therapie bei Patienten, bei denen zwei oder mehr Therapien versagt haben, bei ca. 66% und bei Patienten, bei denen drei oder mehr Therapien versagt haben, bei ca. 59% (5). Die Chimärer Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zelltherapie stellt in dieser Situation einen neuen Behandlungsansatz dar, der das Potenzial hat, den therapeutischen Bedarf beim r/r FL auch in späteren Therapielinien und bei Hochrisikopatienten zu decken. Im Hauptteil des Nutzendossiers zu Axi-Cel wurde für die ZUMA-5 Studie der Datenschnitt einer 3. Follow-up-Analyse zu Monat 36 (Cut-off-Datum: 31. März 2022) dargestellt. Wie im Studienbericht der 36-monatigen Nachbeobachtung beschrieben (8), wurde diese Analyse, obwohl sie nicht im Protokoll prä-spezifiziert war, durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel zu beobachten. Eine lange Nachbeobachtungszeit ist bei indolenten Lymphomen besonders relevant, um eine langfristige Krankheitskontrolle abschätzen zu können. Die Daten zu Monat 36 sind konsistent mit den Ergebnissen der prä-spezifizierten Follow-up-Analyse zu Monat 24 (Cut-off-Datum: 31.März 2021), welche im Anhang 4-G dargestellt wurden.	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Obwohl die Ergebnisse der ZUMA-5 für sich genommen schon für die gute Wirksamkeit von Axi-Cel bei r/r FL Patienten nach drei oder mehr systemischen Therapien sprechen, ist für die Nutzenbewertung zusätzlich Evidenz im Vergleich zu den derzeit im Versorgungsalltag angewandten Interventionen von großem Interesse. Da eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie in dieser Therapielinie nur schwer zu realisieren ist, stellt der im vorliegenden Dossier dargestellte indirekte Vergleich mit Daten aus der Studie SCHOLAR-5 die bestmögliche Evidenz dar, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-5 einzuordnen. Die SCHOLAR-5 ist eine retrospektive, Real-World-Analyse auf Basis von Patientenakten, in der Patienten entsprechend den Haupteinschlusskriterien der Studie ZUMA-5 eingeschlossen wurden. Um der relevanten Population für die Nutzenbewertung zu entsprechen, wurden davon letztlich 82 Patienten mit FL nach drei oder mehr systemischen Therapien in die Analyse aufgenommen und damit ein externer Kontrollarm für den Interventionsarm der Studie ZUMA-5 gebildet. Mittels Propensity-Scores wurden die Patientenzahlen für diesen Behandlungsarm der SCHOLAR-5 entsprechend dem Inferential-Analysis-Set (IAS) bzw. Full-Analysis-Set (FAS) aus der ZUMA-5 gewichtet. Damit sollen Unterschiede in der Verteilung relevanter Patientencharakteristika bestmöglich aufgehoben werden. Als Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich der ungewichtete Kontrollarm der SCHOLAR-5 analysiert.	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für Axi-Cel im Vergleich zu den Regimen in der SCHOLAR-5 Studie, die sowohl im IAS als auch im FAS vorliegen. Die deutlichen Vorteile von Axi-Cel lassen sich in den Endpunkten OS, Progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen auf die Behandlung (Objektive Ansprechrage [Objective Response Rate, ORR] und vollständiges Ansprechen [Complete Response, CR]) sowie Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) darstellen. Für all diese Endpunkte kann ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet werden. Für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT) war der Median in der ZUMA-5 Studie sowohl im IAS als auch FAS noch nicht erreicht. Es zeigt sich im FAS ein statistisch signifikanter Vorteil von Axi-Cel im Vergleich zu den Regimen der SCHOLAR-5 mit einem Zusatznutzen von geringem Ausmaß. Insgesamt sind diese deutlichen beobachteten Effekte in den Wirksamkeitsendpunkten nicht mehr allein durch die Einwirkung möglicher Störgrößen erklärbar und sollten daher entsprechend berücksichtigt werden. In der vorliegenden Stellungnahme werden spezifische Punkte zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), zum indirekten Vergleich, zur Confounder-Identifizierung, zum dargestellten Datenschnitt sowie zur Herleitung der Prävalenz adressiert, die im Rahmen der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 27. September 2023 diskutiert wurden	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(9). Zudem wird Stellung zum Entwurf der Benennung von Kombinationen genommen (10).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.15	zVT Anmerkung: <i>„Abweichend von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt der pU eine Reihe weiterer möglicher Therapieoptionen.“</i> Position Gilead Sciences: Gemäß der Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der VerO des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV muss die zVT eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen (11, 12). Bei der Bestimmung der zVT sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (11):	Aus den Tragenden Gründen unter „Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“: ” Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Bendamustin, - CHOP, - CVP, - Chlorambucil, - Cyclophosphamid, - MCP, - FCM + Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer ObinutuzumabErhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, - Lenalidomid + Rituximab, - Rituximab Monotherapie - [90Y]-radiomarkierte Ibriumomab-Tiuxetan unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zVT auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen (12). Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zVT oder als Teil der zVT ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese	Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen. In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu AxicabtagenCiloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kam, war eine

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und 1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht 2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Eine zVT kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein (12).	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Diese betraf einige der benannten Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien. Diesbezüglich ging aus den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Die Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien, mit Ausnahme von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, werden daher nicht mehr als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zudem wurden unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren neuere Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt. Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert. Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der-GBA hat für die vorliegende Nutzenbewertung von Axi-Cel mit dem Änderungsschreiben vom 01. Juni 2023 die folgende zVT festgelegt (13): „Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorthherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von • Bendamustin • CHOP • CVP • Chlorambucil • Cyclophosphamid • MCP • FCM + Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung • Lenalidomid + Rituximab • Rituximab Monotherapie	Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet. Daher wird der Beschluss zeitlich befristet. Durch die Befristung wird dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.“

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• [90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan“ Gemäß den Leitlinien gilt die Immunchemotherapie, also die Kombination eines Anti-CD20-Antikörpers mit einer Chemotherapie, als Standard bei Patienten, bei denen keine Einwände gegen diese Therapie bestehen (2, 14). Der G-BA erwähnt jedoch Bendamustin, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), CVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) und MCP (Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) ohne Rituximab als mögliche Alternativen zur Immunchemotherapie. Dies steht nicht im Einklang mit der klinischen Praxis oder den Empfehlungen in den Leitlinien. Der Auffassung von Gilead widerspricht dies den Kriterien zur Bestimmung der geeigneten Vergleichstherapie („Die Vergleichstherapie sollte dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als geeignete Behandlung für die Indikation entsprechen“) und steht somit nicht im Einklang mit § 6 Absatz 2 Satz 2 und § 6 Absatz 2 Satz 3 der AM-NutzenV. Nach dem Verständnis von Gilead wird Cyclophosphamid allein in der Regel nicht angewendet. Ob FCM (Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron) in Kombination mit Rituximab und [90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan in der deutschen klinischen Praxis in der aktuellen Indikation (FL 4L+) eine Rolle spielen, sollte	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch die Fachgesellschaft sowie klinisch-tätigen Ärzten evaluiert werden. Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab wurden nicht als zVT in Betracht gezogen, obwohl die Verfahren zur Nutzenbewertung von diesen zwei Medikamenten im Dezember 2022 abgeschlossen wurden und beide Arzneimittel einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt bekommen haben (15, 16). Tisagenlecleucel zur Behandlung von FL Patienten nach 2 oder mehr Vortherapien wurde am 29. April 2022 zugelassen und die Nutzenbewertung zum 01. Juni 2022 gestartet. Mosunetuzumab wurde am 03. Juni 2022 zugelassen und das Dossier am 01. Juli 2022 beim G-BA eingebracht. Im Rahmen des Beratungsgesprächs zu Axi-Cel am 10. März 2023 zur zVT (17) erläuterte die Geschäftsstelle, dass beide Wirkstoffe erst seit kurzer Zeit zur Verfügung stehen und somit von einer bislang limitierten Erfahrung mit Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab in der Versorgung auszugehen ist. Die Erfahrung mit einem Wirkstoff ist allerdings kein Kriterium zur Bestimmung einer Vergleichstherapie. Beide Arzneimittel gehören in das zu bewertende Anwendungsgebiet der Auffassung von Gilead nach entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in der Versorgungssituation zum Therapiestandard. Folgende Punkte stützen die Einschätzung von Gilead: • Beide Präparate sind Teil der dargestellten Rezidivtherapie des FL in der aktuellen Onkopedia Leitlinie (14). • Berücksichtigung als relevante Therapieoptionen in der Stellungnahme der DGHO (Datum 22. Februar 2023) im Rahmen des Beratungsgesprächs vom G-BA zum Anwendungsgebiet (17). • Tisagenlecleucel wurde von der DGHO/GLA als relevante Therapieoption und als zVT in Betracht gezogen: - o In der Stellungnahme der DGHO/GLA im Verfahren von Mosunetuzumab wird Tisagenlecleucel als zVT in Betracht gezogen (18): <i>„Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet zum Vergleich bei Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach mindestens 2 systemischen Vortherapien ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Primärtherapie, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten. Eine Option ist u. a. die CAR-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel“</i>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- o In der Stellungnahme der DGHO/DAG-HSST/GLA im Verfahren von Tisagenlecleucel wird folgendes angegeben (19): <i>„...Vor diesem Hintergrund verspricht die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem FL in dritter oder späterer Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelasener Therapieinstrumente, möglicherweise sogar mit kurativem Potenzial“</i> • Mosunetuzumab wird von der DGHO/GLA als relevante Therapieoption angesehen: - o In der Stellungnahme der DGHO/GLA im Verfahren Mosunetuzumab wird folgendes angegeben (18): <i>„Mosunetuzumab ist eine Erweiterung der Therapieoptionen bei Pat. mit rezidiviertem / refraktärem FL nach mindestens zwei Vortherapien“</i> • Berücksichtigung beider Präparate in der NCNN 2022 Leitlinie (20) Auch Idelalisib wurde nicht als Teil der zVT herangezogen, obwohl es sowohl in den Leitlinien (2, 14) als auch in der Stellungnahme der DGHO im Rahmen des Beratungsgesprächs in vorliegendem Anwendungsgebiet, als relevante Therapieoption berücksichtigt	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird (17). Gilead sind keine Veränderungen bekannt, die in den letzten Jahren aufgetreten sind und zu einer Änderung in der Anwendung von Idelalisib im therapeutischen Bereich geführt haben. Folgende Argumente sprechen für eine Berücksichtigung von Idelalisib als zVT: • Idelalisib wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit FL, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet (21). • In der S3-Leitlinie wird folgende Empfehlung gegeben: <i>„Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten)“</i> (2). • In der Onkopedia Leitlinie wird Idelalisib als Teil der Rezidivtherapie ab dem dritten Rezidiv dargestellt (14). • Im Verfahren von Duvelisib zur Behandlung von FL nach 2 oder mehr Therapielinien (am 01. Februar 2022 gestartet und am 21. Juli 2022 abgeschlossen) wurde Idelalisib als Teil der zVT herangezogen (22).	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Die korrekte Bestimmung der jeweiligen zVT im Rahmen der Nutzenbewertung von neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V hat weitreichende Konsequenzen und beeinflusst auch die Generierung zukünftiger Evidenz innerhalb von klinischen Studien. Der Ausschluss empfohlener und etablierter Therapieoptionen als mögliche Vergleichstherapien sowie der Einschluss von klinisch nicht relevanten Therapieoptionen seitens des G-BA sollte entsprechend von klinisch tätigen Ärzten bzw. der Fachgesellschaft evaluiert werden.	
Seite I.10	Vergleich für die Nutzenbewertung Anmerkung: <i>„Der pU legt zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vergleichende Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Für den vorgelegten Vergleich ist somit keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich.“</i> Position Gilead Sciences:	Unter 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Tragenden Gründe: ” <u>Zum vorgelegten Vergleich</u> Der pharmazeutische Unternehmer legt einen Vergleich einzelner Arme aus den beschriebenen Studien vor, um den Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dieser besteht auf der Seite von AxicabtagenCiloleucel aus patientenindividuellen Daten aus der 1-

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Durchführung einer direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studie gestaltet sich in diesem Anwendungsgebiet (Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien) als äußerst herausfordernd. Daher bietet der indirekte Vergleich mit den Daten aus der Studie SCHOLAR-5, trotz der bekannten Limitationen von indirekten Vergleichen, die beste verfügbare Evidenz, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-5- angemessen zu bewerten. Das IQWiG gibt in seiner Nutzenbewertung an, dass vergleichende Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich für den Endpunkt OS vorliegen. Im eingereichten Dossier wurden über den Endpunkt OS hinaus Ergebnisse weiterer, von den Zulassungsbehörden als relevant erachtete und berücksichtigte Wirksamkeitsendpunkte umfassend berichtet. Im indirekten Vergleich der Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 wurden die Endpunkte OS, PFS, ORR, CR sowie DOR und TTNT dargestellt (23). Ergebnisse zur Sicherheit/Unerwünschte Ereignisse konnten aufgrund des Mangels an Sicherheitsdaten im Real-World-Setting nicht vergleichend dargestellt werden (24). Die	armigen Studie ZUMA-5 und auf der Vergleichsseite aus den patientenindividuellen Daten aus der retrospektiven Studie SCHOLAR5. Um Unterschiede zwischen den Daten aus der Studie ZUMA-5 und der externen Vergleichsgruppe auszugleichen, basieren die Ein- und Ausschlusskriterien für die SCHOLAR5-Kohorte auf ausgewählten Kriterien, die in der klinischen Studie ZUMA-5 verwendet wurden. Zudem führt der pharmazeutische Unternehmer eine gewichtete Analyse nach einer Standardized-Mortality-Ratio-(SMR)-Gewichtung durch. Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers soll mit der Verwendung einer Propensity-Score-Methode sichergestellt werden, dass die zu beobachtenden Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Intervention Axicabtagen-Ciloleucel zugeschrieben werden kann. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich ist nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies ist im Wesentlichen durch folgende Punkte begründet: Da im vorgelegten nicht randomisierten Vergleich die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern in der Schätzung berücksichtigt werden. Dafür müssen relevante Counfounder systematisch identifiziert werden. Zudem ist

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde weder in der Studie ZUMA-5 noch in Studie SCHOLAR-5 erhoben. Die dargestellten Endpunkte sind patientenrelevant. Die Relevanz wurde in vergangenen Verfahren von den Fachgesellschaften bestätigt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Tisagenlecleucel bezeichnete beispielsweise die DGHO, DAG-HSZT und GLA die Einstufung des Ansprechens (und auch der Dauer des Ansprechens als Integral des Ansprechens über die Zeit) als „nicht patientenrelevant“ für das FL als realitätsfern und unplausibel (19). Die DGHO, DAG-HSZT und GLA erörtern (19):...„Therapieziel beim FL ist nie Kuration, sondern Linderung/ Abstellung von Lymphom-assoziierten Symptomen (z.B. B-Symptome; Wasting), unmittelbar symptomatischen Komplikationen (Anämie; Ergüsse) sowie mittelbar symptomatischen Komplikationen (Zytopenien -> Infektionen, Blutungen; Osteolysen -> Frakturen etc.) oder Vermeidung drohender Symptome/Komplikationen. Wenn durch das Erreichen eines Ansprechens dieses Therapieziel erreicht wird, ist das für den Patienten von hoher Relevanz, denn auf diese Weise werden die besagten Symptome/Komplikationen abgestellt bzw. vermieden“...“Dies alles ungeachtet der Tatsache, dass	sicherzustellen, dass der verwendete Datensatz die notwendigen Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält. Im Anschluss ist mittels geeigneter Adjustierungsmethoden ein möglicher verzerrender Effekt von Confoundern adäquat zu berücksichtigen. Es wurden insgesamt 20 von 26 Variablen präspezifiziert, die für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung verwendet werden sollten. Unter diesen befinden sich die Variablen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)-Gesamtscore und Knochenmarkbeteiligung, deren Wichtigkeit gemäß klinischer Experten als hoch bzw. mittel eingeschätzt wurde. Diese Variablen sind nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten in den für die SCHOLAR-5-Kohorte verwendeten Datenquellen nicht Teil der Variablenliste für die Festlegung der Propensity-Scores und demnach auch nicht in der endgültigen Auswahl an Variablen für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung enthalten. Durch den fehlenden Einbezug zu diesen gemäß klinischer Experten als relevant eingeschätzten Variablen bleibt unsicher, welchen möglichen Einfluss die fehlenden Angaben zu relevanten Confoundern auf die Ergebnissicherheit der beobachteten Effekte zum Gesamtüberleben der SCHOLAR-5-Kohorte haben. Der G-BA sieht im fehlenden Einbezug dieser als relevant eingeschätzten Variablen und den sich daraus ergebenden

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapieansprechen beim FL stets auch ein Surrogatparameter für die Mortalität ist.“ Vorgeschlagene Änderung: Gilead ist der Ansicht, dass der vorgelegte Vergleich die derzeit bestmögliche vergleichende Evidenz abbildet und entsprechend für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.	Unsicherheiten für die Schätzung zum Gesamtüberleben einen wesentlichen Punkt für die Ungeeignetheit des vorgelegten Vergleichs. Zudem wurde für die Liste der ursprünglich 26 Variablen im Studienprotokoll nicht beschreiben, wie diese ausgewählt wurden. Insgesamt wurden nur 9 potenzielle Confounder in das Propensity-Score-Modell einbezogen. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht ersichtlich, wie die Reduktion der Confounder zustande kam, da diesbezüglich unterschiedliche Angaben vorliegen bzw. diese nicht detailliert genug sind. Im Ergebnis ist der vorgelegte indirekte Vergleich insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet. Darüber hinaus ergeben sich weitere Unsicherheiten aus den folgenden Kritikpunkten: Vergleichende Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wurden ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt. Darüber hinaus liegen keine vergleichenden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen vor, da diese in der Studie ZUMA-5, nicht jedoch in der SCHOLAR-5-Kohorte erhoben wurden. Damit ist eine vollständige Abwägung von Nutzen und Schaden für Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis des vorgelegten Vergleichs nicht möglich.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Daneben ist kritisch anzumerken, dass für die 82 in der Analyse betrachteten Patientinnen und Patienten der endgültigen SCHOLAR-5-Kohorte hinsichtlich der jeweils eingesetzten Vergleichstherapien größtenteils nur Angaben zu Wirkstoffklassen und nicht zu konkret eingesetzten Wirkstoffen vorliegen. Zudem befindet sich unter den eingesetzten Therapieoptionen ein größerer Anteil experimenteller Therapien. Es ist somit nicht beurteilbar, ob die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt wurde. <u>Gesamtbewertung</u> Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie ZUMA-5 (Interventionsseite) sowie patientenindividuelle Daten aus der retrospektive Studie SCHOLAR-5 (Vergleichsseite). Der vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 ist insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet. Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit 14 rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht belegt ist. „
Seite I.10	Confounder-Identifizierung Anmerkung: <i>„Die vorgelegten Angaben zur Identifizierung der erhobenen Confounder lassen keine Einschätzung zu, ob der pU alle relevanten Confounder identifiziert und berücksichtigt hat. Eine systematische Confounder-Identifizierung wird nicht beschrieben.“</i>	Unter 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Tragenden Gründe: „ <u>Zum vorgelegten Vergleich</u> „“
Seite I.26	<i>„Das Studienprotokoll [10] enthält eine Liste mit 26 Variablen, für die nicht beschrieben ist, nach welchem Vorgehen diese ausgewählt wurden. Im SAP (Version 2.0) [9] werden insgesamt 20 Variablen präspezifiziert, deren Wichtigkeit (hoch, mittel, niedrig) von klinischen Experten eingeschätzt wurde und die für das Modell zur</i>	Da im vorgelegten nicht randomisierten Vergleich die notwendige Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsgruppen nicht gewährleistet ist, müssen Gruppenunterschiede bei möglichen Confoundern in der Schätzung berücksichtigt werden. Dafür müssen relevante Counfounder systematisch identifiziert werden. Zudem ist sicherzustellen, dass der verwendete Datensatz die notwendigen

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Propensity-Score-Schätzung verwendet werden sollten. Diese Variablen wurden auf 9 potenzielle Confounder reduziert. Aus den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen ist dabei nicht ersichtlich, wie der pU bei der Reduktion der Confounder-Anzahl konkret verfahren ist, da sich die Angaben in den beiden Quellen unterscheiden und darüber hinaus nicht detailliert genug sind.“</i> Position Gilead Sciences: Das IQWiG gibt in seiner Nutzenbewertung an, dass der Prozess der Confounder-Identifizierung nicht detailliert genug beschrieben ist. Das Protokoll enthält eine umfassende Liste von 26 potenziell relevanten Variablen, die auf veröffentlichter Literatur und klinischen Leitlinien basiert. Die Literatursuche wurde leider nicht dokumentiert. Vor der Bewertung durch klinische Experten wurde die Liste dieser potenziell relevanten Variablen wie folgt reduziert: • Die Indikation MZL wurde entfernt, da nur Patienten im Anwendungsgebiet FL relevant waren/sind. • Stadium III/IV der Erkrankung ist im FLIPI-Score enthalten und wurde nicht als separate Kovariable verwendet.	Angaben zu den identifizierten Confoundern enthält. Im Anschluss ist mittels geeigneter Adjustierungsmethoden ein möglicher verzerrender Effekt von Confoundern adäquat zu berücksichtigen. Es wurden insgesamt 20 von 26 Variablen präspezifiziert, die für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung verwendet werden sollten. Unter diesen befinden sich die Variablen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)-Gesamtscore und Knochenmarkbeteiligung, deren Wichtigkeit gemäß klinischer Experten als hoch bzw. mittel eingeschätzt wurde. Diese Variablen sind nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten in den für die SCHOLAR-5-Kohorte verwendeten Datenquellen nicht Teil der Variablenliste für die Festlegung der Propensity-Scores und demnach auch nicht in der endgültigen Auswahl an Variablen für das Modell zur Propensity-Score-Schätzung enthalten. Durch den fehlenden Einbezug zu diesen gemäß klinischer Experten als relevant eingeschätzten Variablen bleibt unsicher, welchen möglichen Einfluss die fehlenden Angaben zu relevanten Confoundern auf die Ergebnissicherheit der beobachteten Effekte zum Gesamtüberleben der SCHOLAR-5-Kohorte haben. Der G-BA sieht im fehlenden Einbezug dieser als relevant eingeschätzten Variablen und den sich daraus ergebenden Unsicherheiten für die Schätzung zum Gesamtüberleben einen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Die Zeit bis zum Rückfall nach Beginn der ersten Anti-CD20-Chemo-Kombinationstherapie (≥ 24 / < 24 Monate) und die Zeit bis zum Rückfall nach Beginn der ersten Anti-CD20-Chemo-Kombinationstherapie (≥ 6 / < 6 Monate) korrelieren sehr stark, sodass die Variable Zeit bis zum Rückfall nach Beginn der ersten Anti-CD20-Chemo-Kombinationstherapie (≥ 6 / < 6 Monate) entfernt wurde. - Histologische Diagnose: Die Diagnose des FL erfolgt histologisch und wird in der aktuellen WHO-Klassifikation entsprechend der Anzahl der Zentroblasten in vier Subgruppen eingeteilt: dem FL Grad 1, dem FL Grad 2 und dem FL Grad 3A und Grad 3B (2). Die histologische Diagnose stellt daher keine separate Kovariable dar und wurde entfernt. - Der Begriff "History of single agent anti-CD20 in profile" ist ein anderer Ausdruck für "Prior Anti-CD20 Single Agent" und wurde daher entfernt, um Redundanzen zu vermeiden. - Kategorie Country und Site wurde zu Region zusammengefasst. - Der FLIPI war mit einem hohen Anteil fehlender Daten behaftet (69,5% in SCHOLAR-5) und war daher nicht Teil der präspezifizierten Liste der Kovariablen für das Propensity-	wesentlichen Punkt für die Ungeeignetheit des vorgelegten Vergleichs. Zudem wurde für die Liste der ursprünglich 26 Variablen im Studienprotokoll nicht beschrieben, wie diese ausgewählt wurden. Insgesamt wurden nur 9 potenzielle Confounder in das Propensity-Score-Modell einbezogen. Aus den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht ersichtlich, wie die Reduktion der Confounder zustande kam, da diesbezüglich unterschiedliche Angaben vorliegen bzw. diese nicht detailliert genug sind. Im Ergebnis ist der vorgelegte indirekte Vergleich insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet....“ Aus der Gesamtbewertung: „ Gesamtbewertung Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien legt der pharmazeutische

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Score-Modell. Darüber hinaus scheint die prognostische Rolle des FLIPI für FL-Patienten ab der Viertlinie noch nicht belegt zu sein. - Die Knochenmarkbeteiligung war Teil der vorab festgelegten Liste der Kovariablen für das Propensity-Score-Modell, wurde jedoch aufgrund eines hohen Anteils fehlender Daten (65,9% für SCHOLAR-5) ausgeschlossen. In das finale Model wurden letztendlich die neun nachfolgenden Variablen integriert; Sie entsprechen den Variablen, die von der Priorität als hoch und mittel eingestuft wurden: 1. POD24, 2. Anzahl vorangegangener Therapielinien, 3. r/r-Status, 4. vorherige SZT, 5. Tumorlast (≥ 7 cm), 6. Zeit seit der letzten Therapielinie, 7. bestes Ansprechen auf die letzte vorangegangene Therapielinie, 8. Alter (≥ 65 Jahre),	Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie ZUMA-5 (Interventionsseite) sowie patientenindividuelle Daten aus der retrospektive Studie SCHOLAR-5 (Vergleichsseite). Der vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 ist insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet. Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht belegt ist. „

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	9. vorherige Kombinationstherapie aus einem anti-CD20-mAb und einem Alkylanz. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Gilead wurden alle relevanten Confounder vorgelegt.	
Seite I.19	Datenschnitt 3. Follow-up-Analyse zu Monat 36 Anmerkung: <i>„Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse zum Datenschnitt einer 3. Follow-up-Analyse zu Monat 36 (cut-off-Datum 31.03.2022) vor. Diese Follow-up-Analyse ist nicht prädefiniert und wurde durchgeführt als die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel für die behandelten Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom 36 Monate erreicht hatte. Gemäß den Angaben in den Studienunterlagen war diese Analyse im Protokoll nicht geplant, wurde aber durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel zu beobachten. Darüber hinaus liegen keine Informationen vor, welcher konkrete Anlass zu dieser Auswertung führte. Der pU begründet das Vorlegen dieses Datenschnitts damit, dass es sich bei dieser Analyse um den aktuellsten Datenschnitt mit der längsten Evidenz und dem</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>größten Informationsgehalt handelt. Es ist jedoch anzumerken, dass die Ergebnisse für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zu Monat 24 und Monat 36 nahezu identisch sind“</i> Position Gilead Sciences: Für Patienten mit indolentem Lymphom besteht ein Bedarf für neue Therapien, die auch bei Hochrisiko-Patienten und in späteren Therapielinien effektiv eine langanhaltende Remission induzieren und das Überleben verlängern können. Längere Nachbeobachtungszeiten sind gerade für das indolente Lymphom wichtig, um eine langfristige Krankheitskontrolle abschätzen zu können. Die geringen Unterschiede zwischen den Datensätzen zu Monat 24 und 36 aus der ZUMA-5 Studie bestätigen die anhaltende Wirksamkeit von Axi-Cel. Dem Protokoll der ZUMA-5 Studie (26) kann innerhalb des Abschnittes „Planned Methods of Analysis“ entnommen werden, dass zusätzliche Follow-up-Analysen zur Wirksamkeit und Sicherheit geplant waren, um eine umfassende Bewertung der Langzeitwirksamkeit, Sicherheit und des Gesamtüberlebens sicherzustellen. Während die Protokollsynopse ausdrücklich	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Datenabschnitte nach 12, 18 und 24 Monaten erwähnt, ist der Datenabschnitt nach 36 Monaten, obwohl nicht ausdrücklich angegeben, als Teil der ergänzenden Analysen enthalten, die bei Bedarf für die umfassende Bewertung des Langzeitverlaufs der Wirksamkeit, Sicherheit und des Gesamtüberlebens durchgeführt werden. Nicht nur die Ergebnisse zum OS waren zwischen den beiden Datensätzen nahezu identisch, sondern auch weitere Wirksamkeitsendpunkte wie beispielsweise Endpunkte zum Ansprechen (ORR, CR, DOR) und TTNT sowie die Sicherheitsendpunkte. Vorgeschlagene Änderung: Gilead ist der Ansicht, dass die Daten zu Monat 36 wichtige Informationen zur Langzeitwirksamkeit von Axi-Cel liefern und den vorliegenden Evidenzkörper weiter stärken. Generell werden bei chronischen Erkrankungen langfristige Daten als relevant angesehen; die Kritik des IQWiG bezüglich der Darstellung der Daten zu Monat 36 ist nicht nachvollziehbar.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite II.9 Tabelle 2	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation Anmerkung: <i>„Die Angabe des pU ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe sind.</i> <i>• Unsicherheiten in der Herleitung der Prävalenz des follikulären Lymphoms und</i> <i>• die eingeschränkte Übertragbarkeit von Anteilswerten zu Therapielinien aus den herangezogenen Studien auf die Prävalenz.“</i> Position Gilead Sciences: Das IQWiG merkt an, dass die Studie von Mozas et al. (2020) (27) eine 10-Jahres-Gesamtüberlebensrate in Abhängigkeit der betrachteten Dekade zwischen 81,2% und 87,3% zeigt. Und dass sich vor diesem Hintergrund Unsicherheiten ergeben, inwieweit die Betrachtung eines 5-Jahreszeitraums ausreichend ist. Gilead möchte darauf hinweisen, dass sich die Angaben zum 10-Jahres-Gesamtüberleben in der Studie von Mozas et al. auf alle Patienten bezieht, bei denen ein FL Grad 1 bis 3a diagnostiziert	Aus den Tragenden Gründen unter „Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ „ Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu den Patientenzahlen zugrunde gelegt. Diese Angaben des pharmazeutischen Unternehmers sind mit Unsicherheiten behaftet. Wesentliche Gründe dafür sind in Unsicherheiten in der Herleitung der Prävalenz des follikulären Lymphoms und in der eingeschränkten Übertragbarkeit von Anteilswerten zu Therapielinien aus den herangezogenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers auf die Prävalenz zu sehen. „

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde, unabhängig von der Therapielinie, und somit auch Patienten umfasst, die außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiet (Patienten mit r/r FL nach drei oder mehr systemischen Therapien) liegen und eine bessere Prognose vorweisen. Gilead erachtet die Verwendung der 5-Jahresprävalenzdaten vor dem Hintergrund reduzierter medianer Überlebenszeiten bei Patienten mit FL, die drei oder mehr Therapielinien erhalten haben, als adäquat (3-5). Daten aus der Real-World Studie SCHOLAR-5 zeigen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit 24 Monate nach Therapie bei Patienten, bei denen drei oder mehr Therapien versagt haben bei ca. 53% liegt (6). Ähnliche Daten liefert eine kürzlich publizierte Meta-Analyse primär basierend auf Studien aus den USA und Europa (publiziert zwischen 2014 und 2021) mit systemischen Therapien. Hier lag die Überlebenswahrscheinlichkeit 24 Monate nach Therapie bei Patienten, bei denen drei oder mehr Therapien versagt haben, bei ca. 59% (5). Die Studie von Mozas et al. wurde von Gilead herangezogen, um die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den verschiedenen Therapielinien einzuordnen. 70,1% der FL-Patienten, bei denen zwischen 2010-2017 ein FL mit Grad 1-3a diagnostiziert wurde erhielten eine Erstlinientherapie, 23,2% eine Zweitlinientherapie	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und 32,6% eine Drittlinientherapie. Angaben zur Viertlinie konnten der Publikation nicht entnommen werden, da diese Patienten nicht dokumentiert wurden. Vorgeschlagene Änderung: Gilead ist der Ansicht, dass vor dem Hintergrund reduzierter medianer Überlebenszeiten bei Patienten mit FL, die drei oder mehr Therapielinien erhalten haben, das Heranziehen der 5-Jahresprävalenzdaten adäquat ist und diese für die Nutzenbewertung von Axi-Cel herangezogen werden sollten. Darüber hinaus möchte Gilead betonen, dass die Zahl der Patienten in der Zielpopulation nicht mit der Zahl der Patienten, die tatsächlich mit Axi-Cel behandelt werden, gleichzusetzen ist. Die tatsächliche Zahl der behandelten Patienten wird durch weitere Faktoren beeinflusst, wie z. B. die Verfügbarkeit der Therapie (die Behandlung mit CAR-T-Zellen darf nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung durchgeführt werden), andere im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe, die Vortherapien sowie die patientenindividuelle Eignung für die Therapie.	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Diskrepanz zwischen der theoretischen Zielpopulation und den tatsächlich mit Axi-Cel behandelten Patienten zeigt sich auch anhand der Anzahl der seit der Zulassung von Kite/Gilead bereitgestellten Produkten. Zwischen Juni 2022 und Anfang Oktober 2023 (Zeitraum 16 Monate) wurde Axi-Cel nur für 15 FL-Patienten bereitgestellt. Es handelt sich demnach um eine sehr selektierte Population.	
Seite 3	Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren Anmerkung: <i>„Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung des r/r folliculärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien eingesetzt werden können:</i> <u><i>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach drei oder mehrsystemischen Therapien</i></u> <i>Tisagenlecleucel (Kymriah)“</i>	Aus den Tragenden Gründen unter 2.5 „Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können“: “ ... Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss: Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. ...

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Position Gilead Sciences: Sowohl Axi-Cel als auch Tisagenlecleucel wurden als Monotherapie in den klinischen Studien untersucht und basierend auf den Daten der jeweiligen klinischen Studien als solche zugelassen. Der Fachinformation können daher keine Kombinationspartner entnommen werden (28, 29). Es besteht keine medizinische Rationale, dass eine Kombination zweier unterschiedlicher CAR-T-Produkte sinnvoll wäre oder in der Versorgung durchgeführt wird. Die vor der Infusion mit den CAR-T-Zellen notwendige Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) unterscheidet sich bei den Therapien (28, 29). Eine gleichzeitige oder kurz aufeinander folgende Gabe der verschiedenen CAR-T-Zelltherapien ist somit gemäß Fachinformation nicht umsetzbar. In der Fachinformation zu Axi-Cel finden sich keine Hinweise auf „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen, die auf eine arzneimittelrechtliche Zulassung in einer Kombinationstherapie hinweisen würden (28). Der Fachinformation von Tisagenlecleucel wiederum kann entnommen werden, dass Tisagenlecleucel nicht empfohlen wird, wenn der	„

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patient nach einer vorausgegangenen Anti-CD19-Therapie ein Rezidiv mit einer CD19-negativen Erkrankung entwickelt hat (29). Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der in den Tragenden Gründen zu der Anlage XII/Anlage IIa angesetzten Kriterien (30) ergibt sich für Gilead eine Nicht-Berücksichtigung von Axi-Cel beim Kombinationsabschlag, dies weder als zu bewertendes Arzneimittel noch als Kombinationspartner.	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application - Yescarta (axicabtagene ciloleucel, autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor). Treatment of follicular lymphoma. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report-post/yescarta-epar-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf. [Zugriff am: 20.10.2023]
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG), und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3 -Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Version 1.0 – Juni 2020.
3. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer Journal. 2020;10(7):74.
4. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. Br J Haematol. 2019;184(5):753-9.
5. Kanters S, Ball G, Kahl B, Wiesinger A, Limbrick-Oldfield EH, Sudhindra A, et al. Clinical outcomes in patients relapsed/refractory after ≥ 2 prior lines of therapy for follicular lymphoma: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Cancer. 2023;23(1):74.
6. Kite a Gilead Company. Estimation of comparative effectiveness of axicabtagene ciloleucel versus current care in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL), in patients with 3 or more prior lines of therapy, excluding patients with centrally confirmed nonfollicular lymphoma: 24-month ZUMA-5 data cut. (08 June 2022). 2022.
7. Novartis Pharma GmbH. Tisagenlecleucel (Kymriah®): Modul 4 A Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Stand 25.05. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5820/2022_05_25_Modul4A_Tisagenlecleucel.pdf. [Zugriff am: 12.10.2023]
8. Kite Pharma Inc. Clinical Study Report KTE-C19-105: 36-Month Follow-up Analysis Addendum to Module 5.3.5.2 Zuma-5 Clinical Study Report. 2022.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Axicabtagen-Ciloleucel (follikuläres Lymphom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Bericht Nr. 1640. Stand 27.09. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6793/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf. [Zugriff am: 12.10.2023]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V - Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels: Axicabtagen-Ciloleucel - Zu bewertendes Anwendungsgebiet: Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. Vom 2. Oktober. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6794/2023-07-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf. [Zugriff am: 12.10.2023]

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 20. April. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf. [Zugriff am: 12.10.2023]
12. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 6 Zweckmäßige Vergleichstherapie. 2023. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_6.html. [Zugriff am: 12.10.2023]
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2023-B-092-z (2022-B-342). 2023.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Follikuläres Lymphom. 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 12.10.2023]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). Vom 15. Dezember. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5769/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.10.2023]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tisagenlecleucel (Neues Anwendungsgebiet: Follikuläres Lymphom, vorbehandelte Patienten). Vom 01. Dezember. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5751/2022-12-01_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-831_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.10.2023]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-342. 2023.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Mosunetuzumab. Vom 15. Dezember. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9398/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_ZD.pdf. [Zugriff am: 12.10.2023]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Tisagenlecleucel. Vom 01. Dezember. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9510/2022-12-01_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-831_ZD.pdf. [Zugriff am: 12.10.2023]
20. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas. 2023. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>. [Zugriff am: 20.10.2023]
21. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Idelalisib). Stand: September. 2021.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Duvelisib

(Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). Vom 21. Juli. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5538/2022-07-21_AM-RL-XII_Duvelisib_D-786_BAnz.pdf. [Zugriff am: 12.10.2023]

23. Kite a Gilead Company. Non-Interventional Final Study Report SCHOLAR-5: A Comparison of Clinical Outcomes from Zuma-5 (Axicabtagene Ciloleucel) and the International Scholar-5 External Control Cohort in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL): 36-Month Follow-Up for Patients with Three or More Prior Lines of Therapy, Excluding Patients with Centrally Confirmed Non-Follicular Lymphoma, Addendum to Modules 5.3.5.2 Zuma-5 Clinical Study Report (28 October 2022). 2022.
24. Ghione P, Palomba ML, Patel AR, Bobillo S, Deighton K, Jacobson CA, et al. Comparative effectiveness of ZUMA-5 (axi-cel) vs SCHOLAR-5 external control in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2022;140(8):851-60.
25. Kite Pharma Inc. Clinical Study Protocol KTE-iNHL-RW2020: Real-World Response/Survival and Treatment Patterns among Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma in USA, UK, France, and Spain Oncology Practices. 2020.
26. Kite Pharma Inc. Clinical Study Protocol KTE-C19-105: A Phase 2 Multicenter Study Of Axicabtagene Ciloleucel In Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-5). 2020.
27. Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balague O, et al. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J*. 2020;10(3):31.
28. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta® Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand: Juli. 2023.
29. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® Infusionsdispersion (Tisagenlecleucel). Stand: April. 2023.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen. Vom 5. Oktober. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9834/2023-10-05_AM-RL-XII-XIIa_Ergaenzung-Benennung-Kombinationen_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2023]

5.2 Stellungnahme BioGene GmbH

Datum	18. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta® IQWiG-Bericht – Nr. 1640 Projekt: A23-63 Version: 1.0 Stand: 27.09.2023 Veröffentlichung: 02.10.2023
Stellungnahme von	<i>BeiGene Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nach § 35a SGB V (2022-07-01-D-889) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien nehmen. Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen: - Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</u> Gemäß § 6 Absatz 3 VerfO G-BA, 5. Kapitel muss die zVT eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, die dem allgemein anerkannten medizinischen Therapiestandard entspricht. Entsprechend kommen nur Therapien als zVT in Betracht, die zu den bewährten Therapieoptionen im Therapiealltag gehören. Auf dieser Grundlage können auch zulassungsüberschreitende Anwendungen (Off-Label-Therapien) einen bewährten Therapiestandard darstellen (1). Unter Berücksichtigung des aktuellen Therapiealgorithmus zur Behandlung des FL und des allgemein anerkannten Stands medizinischer	Aus den Tragenden Gründen unter „Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“: ” Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Bendamustin, - CHOP, - CVP, - Chlorambucil, - Cyclophosphamid, - MCP, - FCM + Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, -

Stellungnehmer: BioGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkenntnisse gilt dies z. B. für Chemoimmuntherapien bestehend aus Kombinationen des Anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörpers Rituximab (R) mit Bendamustin bzw. für die Kombination R-Cyclophosphamid Doxorubicin, Vincristin, Prednison/Prednisolon(R-CHOP) oder aber die Kombination mit R-Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison/Prednisolon (R-CVP) der Fall. Die in der praktischen Anwendung bewährten Off-Label-Therapien führen dazu, dass ältere und zugelassene Therapien wie z. B. Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid oder die Kombinationen CVP, CHOP oder Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison/Prednisolon (MCP) in der zVT nicht berücksichtigt werden dürfen, da diese gemäß den deutschen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) nicht die gegenwärtige Versorgungssituation in Deutschland abbilden (2, 3). Es fehlt darüber hinaus an hinreichenden Anhaltspunkten, die belegen, dass die zuvor genannten Chemotherapien den aktuellen Versorgungsstandard abbilden und auch, dass beispielsweise neuere Wirkstoffe wie Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel noch nicht hinreichend in der Versorgung Anwendung finden (3). Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass nach Auffassung der Fachgesellschaften alle in den Leitlinien genannten Therapien im Anwendungsgebiet des FL als bewährte Therapieoptionen gelten.	Lenalidomid + Rituximab, - Rituximab Monotherapie - [90Y]-radiomarkierte Ibritumomab-Tiuxetan unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Mit dem Inkrafttreten des ALBVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen. In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu AxicabtagenCiloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kam, war eine Überprüfung

Stellungnehmer: BioGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Diese betraf einige der benannten Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien. Diesbezüglich ging aus den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Die Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien, mit Ausnahme von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, werden daher nicht mehr als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zudem wurden unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren neuere Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt. Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert. Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet. Daher wird der Beschluss zeitlich befristet. Durch die Befristung wird dem pharmazeutischen

Stellungnehmer: BioGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unternehmer ermöglicht, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.“

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss. in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023. 2023.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. 2020.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Follikuläres Lymphom (FL). 2023.

5.3 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	19. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2023 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1640) (1). Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 1640 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären (r/r) follikulären Lymphoms bei Erwachsenen nach ≥ 3 systemischen Behandlungslinien. Der G-BA hat für diese Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie folgt definiert: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von - Bendamustin - CHOP - CVP - Chlorambucil - Cyclophosphamid - MCP - FCM in Kombination mit Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie - Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung - Lenalidomid in Kombination mit Rituximab - Rituximab Monotherapie - [90 Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Dossier wurde vom pU zur Ableitung des Zusatznutzen die 1-armige Studie ZUMA-5 herangezogen, welche auch der Zulassung zugrunde liegt. Vergleichende Daten zeigt der pU nicht in seinem Dossier. Das IQWiG hat die vom pU vorgelegte Evidenz insbesondere aus methodischen Gründen als ungeeignet eingestuft und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Insgesamt kommt das IQWiG zum Schluss, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gibt. AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiGs insbesondere hinsichtlich der durch den G-BA festgelegten zVT Stellung nehmen.	
Position von AbbVie: Aktuelle zVT spiegelt die Versorgungssituation nur unzureichend wider Aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) hat der G-BA Therapien, welche nicht explizit für die Indikation zugelassen sind (off-label), nicht mehr als zVT-Option in Betracht gezogen. Das am 27.07.2023 in Kraft getretene Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) ermöglicht es dem G-BA wieder relevante off-label Therapien als zVT-Option zu bestimmen (2). Die Anpassung der zVT zur vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte jedoch am 03. Juli 2023 und somit vor Inkrafttreten des ALBVVG und beinhaltet daher keine off-label Therapieoptionen. Off-label Therapien nehmen in der Versorgung des FL eine relevante Rolle ein, daher führt eine Nichtberücksichtigung dieser Therapien dazu, dass die aktuelle zVT die Versorgungssituation der Patienten nur unvollständig darstellt. So beinhaltet bspw. die derzeitige zVT keine	Aus den Tragenden Gründen unter „Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“: ” Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Bendamustin, - CHOP, - CVP, - Chlorambucil, - Cyclophosphamid, - MCP, - FCM + Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer ObinutuzumabErhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, - Lenalidomid + Rituximab, - Rituximab Monotherapie - [90Y]-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Chemoimmuntherapien bestehend aus verschiedenen Kombinationen von Rituximab mit Chemotherapien, welche in der Behandlung dieser rezidierten oder refraktären Patienten im FL eine nicht zu vernachlässigende Rolle einnehmen. Dementsprechend wird der Einsatz dieser Therapien explizit von den deutschen Leitlinien empfohlen (3, 4). Aus Sicht von AbbVie sollte die zVT die Therapielandschaft in der Versorgung widerspiegeln. Eine Nichtberücksichtigung von off-label Therapien in der zVT führt insbesondere im FL dazu, dass viele in der Versorgungsrealität der Patienten relevanten Therapien unberücksichtigt bleiben. AbbVie würde es daher begrüßen, wenn der G-BA nach Inkrafttreten des ALBVVGs relevante off-label Therapien wieder als zVT-Optionen berücksichtigen würde. Insbesondere Rituximab-haltige Chemoimmuntherapien (bspw. R-CHOP, R-CVP, R-Bendamustin) sollten aufgrund ihrer hohen Versorgungsrelevanz in der zVT enthalten sein. Innovative Therapieoptionen Die Prognose für Patienten mit follikulärem Lymphom sinkt mit jedem Rezidiv und ist dementsprechend nach drei oder mehr Linien systemischer Therapie besonders eingeschränkt (5). In vergangenen Jahren sind verschiedene innovative Therapieoptionen besonders für diese mehrfach rezidierten und teilweise doppelrefraktären Patienten entwickelt und erfolgreich eingeführt worden. Entsprechend der jeweiligen Zulassung kommt für das Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel als weitere CAR-T Zelltherapie Tisagenlecleucel sowie der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab als Therapie nach drei oder mehr Linien systemischer Therapie in Betracht, sofern eine	radiomarkierte Ibritumomab-Tiuxetan unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen. In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu AxicabtagenCiloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kam, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
solche Therapie nicht im Vorfeld durchgeführt wurde (6, 7). Diese innovativen Therapieoptionen bieten Patienten in dieser fortgeschrittenen Therapielinie eine weitere therapeutische Alternative. Basierend auf der aktuell gültigen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) für das follikuläre Lymphom, werden für dieses Patientenkollektiv neben den Therapieoptionen der Chemoimmuntherapie, dem Chemotherapie-freien Regime aus Rituximab in Kombination mit Lenalidomid (R²) und der vereinzelt eingesetzten allogenen Stammzelltransplantation, primär die innovativen Therapiealternativen Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab empfohlen (3). Auch im Hinblick auf innovative Therapieoptionen sollte aus Sicht von AbbVie die zVT die Therapielandschaft in der Versorgungsrealität widerspiegeln. AbbVie würde es daher begrüßen, wenn der G-BA bei seiner Beschlussfassung zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel, diese Therapieoptionen in die zVT aufnehmen würde.	Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Diese betraf einige der benannten Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien. Diesbezüglich ging aus den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Die Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien, mit Ausnahme von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, werden daher nicht mehr als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zudem wurden unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren neuere Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt. Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert. Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet. Daher wird der Beschluss zeitlich befristet. Durch die Befristung wird dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht, geeignete Auswertungen, welche der mit dem

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.“

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Axicabtagen Ciloleucel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6793/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf. [Zugriffsdatum: 09.10.2023].
2. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVG) 2023. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/albvvg.html>. [Zugriffsdatum: 17.10.2023].
3. Christian Buske MD, Klaus Herfarth, Anna Lena Illert, Peter Neumeister, Christiane Pott, Christian Scholz, Wolfgang Willenbacher, Thorsten Zenz,. Onkopedia Leitlinie: Follikuläres Lymphom 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 10.10.2023].
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL 2020. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Follikulaeres_Lymphom/LL_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriffsdatum: 11.10.2023].
5. Batlevi CL, Sha F, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. Blood Cancer J. 2020;10(7):74.
6. GmbH RR. Lunsumio® 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023719>. [Zugriffsdatum: 11.10.2023].
7. Pharma N. Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/022124>. [Zugriffsdatum: 11.10.2023].

5.4 Stellungnahme Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	20. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)
Stellungnahme von	<i>Galapagos Biopharma Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.10.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel, Yescarta®) gemäß § 35a SGB V (1). Der Wirkstoff wurde am 23. August 2018 von der europäischen Kommission zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien zugelassen. Die Zulassung erfolgte als Orphan Drug. Zum 21. Juni 2022 erfolgte die Zulassungserweiterung durch die europäische Kommission zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien, ebenso wie zum 14. Oktober 2022 die Zulassungserweiterung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des IQWiG.	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	Berücksichtigung von Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) <u>Anmerkung des IQWiG:</u> „Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen <table><tr><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th></tr><tr><td>erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphome nach 3 oder mehr systemischen Therapien</td><td>patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von • Bendamustin • CHOP • CVP • Chlorambucil • Cyclophosphamid • MCP </td></tr></table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphome nach 3 oder mehr systemischen Therapien	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von • Bendamustin • CHOP • CVP • Chlorambucil • Cyclophosphamid • MCP	Aus den Tragenden Gründen unter „Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“: „ Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Bendamustin, - CHOP, - CVP, - Chlorambucil, - Cyclophosphamid, - MCP, - FCM + Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer ObinutuzumabErhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, - Lenalidomid + Rituximab, - Rituximab Monotherapie - [90Y]-radiomarkierte Ibritumomab-Tiuxetan unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie					
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphome nach 3 oder mehr systemischen Therapien	patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes unter Auswahl von • Bendamustin • CHOP • CVP • Chlorambucil • Cyclophosphamid • MCP					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table><tr><td></td><td> • <i>FCM in Kombination mit Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i> • <i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung</i> • <i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i> • <i>Rituximab Monotherapie</i> • <i>[⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan</i> </td></tr><tr><td colspan="2"><i>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCP: Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison</i></td></tr></table> <i>[...]</i> <i>Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Abweichend von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt der pU eine Reihe weiterer möglicher Therapieoptionen. Eine vollständige Auflistung befindet sich in Modul 3A des Dossiers. Die Abweichung des pU von der</i>		• <i>FCM in Kombination mit Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i> • <i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung</i> • <i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i> • <i>Rituximab Monotherapie</i> • <i>[⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan</i>	<i>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCP: Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison</i>		für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen. In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu AxicabtagenCiloleucel eine
	• <i>FCM in Kombination mit Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i> • <i>Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung</i> • <i>Lenalidomid in Kombination mit Rituximab</i> • <i>Rituximab Monotherapie</i> • <i>[⁹⁰Y]-radiomarkiertes Ibritumomab-Tiuxetan</i>					
<i>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CVP: Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison; FCM: Fludarabin, Cyclophosphamid, Mitoxantron; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MCP: Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison</i>						

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wird nachfolgend nicht weiter kommentiert“</i> <u>Position Galapagos:</u> Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktären follikulärem Lymphom (r/r FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. Die vom G-BA festgelegte zVT ist zuvor in Tabelle 2 dargestellt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht in seiner Festlegung der zVT von den Bestimmungen des G-BA ab und benennt ergänzend die Wirkstoffe Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisa-Cel im Rahmen der patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes (2). Aus Sicht von Galapagos ist die Ergänzung der Wirkstoffe Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisa-Cel als zVT notwendig und sachgerecht, da diese im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen sind und den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet widerspiegeln. Somit entsprechen diese Therapieoptionen dem deutschen Versorgungskontext (3-6). So empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) in ihrer Leitlinie für Patienten mit FL ab dem	zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kam, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVG erforderlich. Diese betraf einige der benannten Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien. Diesbezüglich ging aus den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrfach rezidiviert sind, die Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Die Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien, mit Ausnahme von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, werden daher nicht mehr als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zudem wurden unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren neuere Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt. Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßigen

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweiten Rezidiv – und somit auch für Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet nach drei oder mehr systemischen Therapien - eine Behandlung mit Mosunetuzumab und Tisa-Cel, ergänzend zu der bereits vom G-BA als zVT festgelegten Therapie mit Rituximab in Kombination mit Lenalidomid sowie Rituximab-haltigen Chemotherapieregimen. Ab dem dritten Rezidiv wird die Empfehlung der DGHO durch den Wirkstoff Idelalisib ergänzt (6). Bedenken des G-BA, dass der therapeutische Stellenwert der erst kürzlich zugelassenen Wirkstoffe Mosunetuzumab und Tisa-Cel noch nicht beurteilt werden kann, scheinen daher unbegründet. <u>Fazit:</u> Aus Sicht von Galapagos weisen die Wirkstoffe Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisa-Cel eine Zulassung im hier relevanten Anwendungsgebiet vor und bilden den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet ab. Die DGHO empfiehlt eine Behandlung von erwachsenen Patienten mit FL nach drei oder mehr systemischen Therapien mit den Wirkstoffen Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisa-Cel. Infolgedessen ist aus Sicht von Galapagos die Ergänzung der Wirkstoffe Idelalisib, Mosunetuzumab und Tisa-Cel als zVT notwendig und sachgerecht.	Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert. Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet. Daher wird der Beschluss zeitlich befristet. Durch die Befristung wird dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.“

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Axicabtagen-Ciloleucel (follikuläres Lymphom), IQWiG-Berichte – Nr. 1640, Stand: 27. September 2023.
2. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®), Modul 3A: Behandlung von Patienten mit rezidiertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. 2023.
3. Gilead Sciences Ireland UC. Zydelig® Filmtabletten. Stand: September 2021.
4. Roche Registration GmbH. Lunsumio®. Stand: April 2023.
5. Novartis Europharm Limited. Kymriah® $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion. Stand: April 2023.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Follikuläres Lymphom. Stand: April. 2023.

5.5 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: follikuläres Lymphom, nach ≥ 3 Vortherapien) (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-889)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstr. 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 2.10.2023 veröffentlichte der G-BA eine Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel [1]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die folgende Indikationserweiterung Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®) betrachtet: Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach 3 oder mehr systemischen Therapien. Berücksichtigung vorliegender Evidenz als Basis für die Nutzenbewertung Die Substanzklasse der CAR-T-Zelltherapien, einschließlich Yescarta®, sind neuartige Therapien im Sinne von „advanced-therapy medicinal products (ATMPs)“. Die mit ATMPs verbundenen neuen, innovativen Wirkprinzipien stellen grundsätzlich einen Umbruch in der Evidenzerbringung dar und die Datenverfügbarkeit ist in der Regel limitiert. Gerade in Therapiegebieten mit kleinen Patientenzahlen, multipler Vorbehandlung und unterschiedlichsten Folgetherapien ist davon auszugehen, dass kontrollierte Studien oft nicht sinnvoll durchführbar sein werden. Gemäß § 4 Absatz 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung können im Dossier indirekte Vergleiche vorgelegt werden, wenn keine klinischen Studien zum direkten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zulassen. Nach Ansicht von Bristol Myers Squibb (BMS) sollte in	Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: „ Gesamtbewertung Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie ZUMA-5 (Interventionsseite) sowie patientenindividuelle Daten aus der retrospektive Studie SCHOLAR-5 (Vergleichsseite). Der vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 ist insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertungsverfahren die bestverfügbare Evidenz in der Bewertung und zur Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.	Ciloleucel nicht geeignet. Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit 14 rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht belegt ist. "

Literaturverzeichnis

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Axicabtagen-Ciloleucel (follikuläres Lymphom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 12.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6793/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf

5.6 Stellungnahme DGHO, GLA, DAG-HSZT

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen Ciloleucel
Stellungnahme von	<i>DGHO, GLA, DAG-HSZT</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
1. Zusammenfassung Diese frühe Nutzenbewertung von Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®) wird bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit follikulärem Lymphom durchgeführt. Axicabtagen Ciloleucel ist zugelassen zur Behandlung von Pat. mit rezidiviertem oder refraktärem, follikulärem Lymphom (r/r FL) nach Vortherapie mit drei oder mehr systemischen Therapien durchgeführt. Das follikuläre Lymphom hat den Status einer seltenen Erkrankung. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. <i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i> <table> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td>-</td><td> Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: - Bendamustin, CHOP, CVP, Chlorambucil, Cyclophosphamid, MCP, FCM – jeweils in Kombination mit Rituximab und gefolgt von Rituximab-Erhaltung - Bendamustin + Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab </td><td>beträchtlich</td><td>Anhaltspunkt</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table>				Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: - Bendamustin, CHOP, CVP, Chlorambucil, Cyclophosphamid, MCP, FCM – jeweils in Kombination mit Rituximab und gefolgt von Rituximab-Erhaltung - Bendamustin + Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.	
Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																	
-	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von: - Bendamustin, CHOP, CVP, Chlorambucil, Cyclophosphamid, MCP, FCM – jeweils in Kombination mit Rituximab und gefolgt von Rituximab-Erhaltung - Bendamustin + Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab	beträchtlich	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Monotherapie, [90Y]-radiomarkierte Ibritumomab Tiuxetan					
pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie; Unsere Anmerkungen sind: - Die ZVT in Form einer patientenindividuellen Therapie entspricht weitgehend der Versorgung. In der Aufzählung der bisherigen Optionen fehlen der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab, das CAR-T-Zellprodukt Tisagenlecleucel und die allogene Stammzelltransplantation, die auch nach ≥ 3 Vortherapien eingesetzt werden können. - Axicabtagen Ciloleucel führte in ZUMA-5 zu Remissionsraten >90%. Die Überlebensrate nach 3 Jahren lag >70%. - Besondere, schwere Nebenwirkungen sind das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine-Release-Syndrom) und ICANS (Immune Effector Cell Associated Neurological Symptoms), entsprechend den Erfahrungen bei den aggressiven B-Zell-Lymphomen. - Im indirekten Vergleich mit Registerdaten von SCHOLAR-5 zeigt Axicabtagen Ciloleucel im Dossier des pU ein positives Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil. - Axicabtagen Ciloleucel wird als Monotherapie und nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln gegeben. - Axicabtagen Ciloleucel ist eine hochwirksame Therapie bei Pat. mit r/r FL Lymphom nach 3 oder mehr Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien oder von Vergleichen mit prospektiv angelegten Registern nicht möglich.						

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Einleitung Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden: - klassisches follikuläres Lymphom (cFL), ca. 85%, - follikuläres großzelliges Lymphom (FLBL) und - follikuläres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL). Die Graduierung (FL Grad 1 - 3a, 3b) wird nicht mehr empfohlen. Das follikuläre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Pat. ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert. Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen [2-4] Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

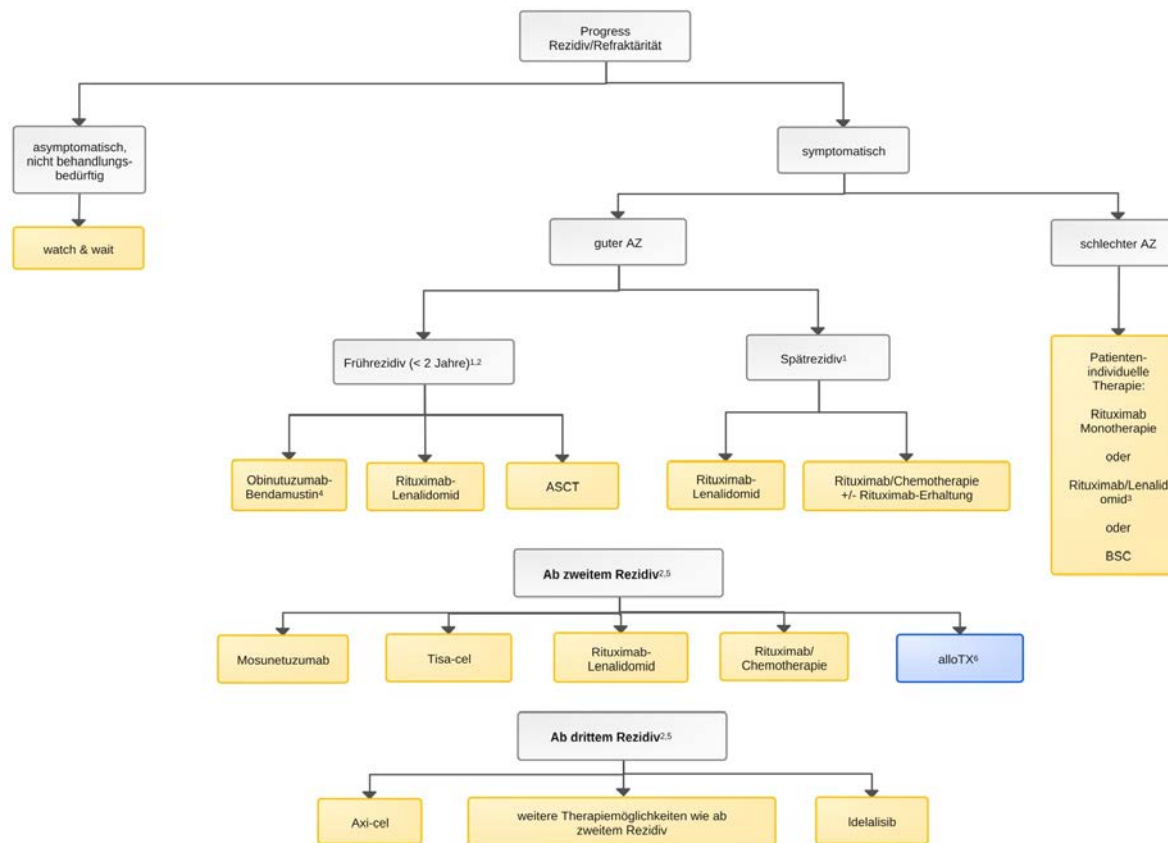
Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie [2-4]. Ein aktueller Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2]: Abbildung 1: Rezidivtherapie des Follikulären Lymphoms	

Rezidivtherapie des Follikulären Lymphoms



Legende:

- kurative Therapieintention; ■ palliative Therapieintention;
- watch & wait – abwartendes Verhalten unter regelmäßiger Beobachtung;
- BSC – Best Supportive Care;
- ASCT – autologe Stammzell-Transplantation
- Tisa-Cel, Axi-Cel – CAR-T-Zelltherapie
- ¹ nach initialer Immunchemotherapie
- ² Teilnahme an klinischen Studien empfohlen
- ³ ggf. dosisreduziert, reduzierte Anzahl Zyklen
- ⁴ bei Rituximab Refraktärität
- ⁵ in Abhängigkeit von Vortherapie und Remissionsdauer
- ⁶ vorzugsweise nach Versagen von ASCT und im Rahmen klinischer Studien

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die zugrunde liegende Evidenz und die Umsetzung in die Therapieempfehlungen können folgendermaßen zusammengefasst werden: - Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie ein möglicher Standard. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Bei einem Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach Therapieende kann erneut ein präferentiell alternatives Chemotherapie-Regime erwogen werden. Tritt das Rezidiv nach initialer Rituximab/Chemotherapie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Gabe auf, führt die Kombination von Obinutuzumab/Bendamustin, gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, gegenüber Bendamustin-Monotherapie zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,47; Median 15,4 Monate) und zur Verlängerung der Überlebenszeit (HR 0,62; Median nicht erreicht) [5]. Allerdings induziert Bendamustin eine langanhaltende Suppression der T-Zellfunktion, die die Wirkung von nachfolgenden Therapiekonzepten, die T-Zellfitness voraussetzen, beeinträchtigen kann. - Wenn Lenalidomid nicht im ersten Rezidiv eingesetzt wurde, ist es eine Option in einer späteren Therapielinie. Bei Pat. mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid/Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht abschließend beurteilbar [6]. - Bei FL-Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist zudem seit kurzem der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen, der in einer einarmigen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% und eine Rate kompletter Remissionen von 60% erreichte [7]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in dieser Studie 17,9 Monate.	

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
- In derselben Indikation ist das CAR-T Zellprodukt Tisagenlecleucel kürzlich zugelassen worden. Es erzielte eine CR Rate von 69% bei einem Gesamtansprechen von 86%, das mediane PFS betrug 29,5 Monate [8]. - Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid-3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Pat. mit follikulärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrare von 56% erzielt werden [9]. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils wird Idelalisib im Algorithmus erst in einer späteren Therapielinie empfohlen. Eine allogene Transplantation spielt beim rezidierten follikulären Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option [10]. Tabelle 2: Axicabtagen Ciloleucel beim rezidierten / refraktären follikulären Lymphom <table> <tr> <th>Studie</th><th>Patientengruppe</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>ORR²</th><th>PFÜ³</th><th>ÜL⁴</th><th>ÜLR⁵</th></tr> <tr> <td>ZUMA-5 [11]</td><td>FL⁶, ≥3 Vortherapien</td><td>-</td><td>Axicabtagen Ciloleucel</td><td>75</td><td>93⁷</td><td>40,2</td><td>n. e. ⁸</td><td>73,8</td></tr> <tr> <td>SCHOLAR-5 [12]</td><td>FL, ≥3 Vortherapien</td><td>Multiple Therapien</td><td>-</td><td>74</td><td>41,6</td><td>4,75</td><td>32,2</td><td></td></tr> </table>					Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	ÜLR ⁵	ZUMA-5 [11]	FL ⁶ , ≥3 Vortherapien	-	Axicabtagen Ciloleucel	75	93 ⁷	40,2	n. e. ⁸	73,8	SCHOLAR-5 [12]	FL, ≥3 Vortherapien	Multiple Therapien	-	74	41,6	4,75	32,2					
Studie	Patientengruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	ORR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	ÜLR ⁵																											
ZUMA-5 [11]	FL ⁶ , ≥3 Vortherapien	-	Axicabtagen Ciloleucel	75	93 ⁷	40,2	n. e. ⁸	73,8																											
SCHOLAR-5 [12]	FL, ≥3 Vortherapien	Multiple Therapien	-	74	41,6	4,75	32,2																												

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation

GLA German Lymphoma Alliance

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
¹ N – Anzahl Patienten; ² ORR – Rate partieller und kompletter Remissionen, in %; ³ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁵ ÜLR – Gesamtüberlebensrate nach 36 Monaten; ⁶ FL – follikuläres Lymphom; ⁷ Ergebnis für neue Therapie, Ergebnis für Kontrolle; ⁸ n. e. – nicht erreicht; Axicabtagen Ciloleucel (Yescarta®), wurde im März 2021 von der FDA und im September 2022 von der EMA für Pat. mit follikulärem Lymphom zugelassen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Axicabtagen Ciloleucel 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Es gibt in dieser Therapiesituation aufgrund der unterschiedlichen Vortherapien keine, für alle Pat. gültige Standardtherapie. Das zeigen die Rückmeldungen aus der Versorgung und wird eindrucksvoll in der Registerstudie SCHOLAR-5 belegt. Die Therapie erfolgt individuell nach ärztlicher Maßgabe. Regelhaft eingesetzte Arzneimittelkombinationen sind in der ZVT abgebildet. Jedoch finden sich hier auch Arzneimittel wie Fludarabin, Chlorambucil oder [90Y]-radiomarkiertes Ibritumomab Tiuxetan, die aktuell in dieser Behandlungslinie nicht oder nur sehr selten verwendet werden.	Aus den Tragenden Gründen unter „Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“: „ Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien Zweckmäßige Vergleichstherapie für Axicabtagen-Ciloleucel Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von - Bendamustin, - CHOP, - CVP, - Chlorambucil, - Cyclophosphamid, - MCP, - FCM + Rituximab jeweils gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie; - Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer ObinutuzumabErhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, - Lenalidomid + Rituximab, - Rituximab Monotherapie - [90Y]-

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		radiomarkierte Ibritumomab-Tiuxetan unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht. Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des rezidierten oder refraktären

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		follikulären Lymphoms nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen. In Anbetracht dessen, dass für die vorliegende Nutzenbewertung zu AxicabtagenCiloleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kam, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Diese betraf einige der benannten Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien. Diesbezüglich ging aus den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren jedoch hervor, dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet bereits mehrfach rezidiert sind, die Rituximabhaltigen Chemoimmuntherapien in der Regel eine untergeordnete Rolle spielen, da diese bereits in früheren Behandlungslinien zur Rezidivbehandlung eingesetzt worden sind. Die Chemo- bzw. Chemoimmuntherapien, mit Ausnahme von Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie, werden daher nicht mehr als Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zudem wurden unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren neuere Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt. Vor diesem Hintergrund wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert. Infolge dieser Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden Bendamustin +

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab Monotherapie, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet. Daher wird der Beschluss zeitlich befristet. Durch die Befristung wird dem pharmazeutischen Unternehmer ermöglicht, geeignete Auswertungen, welche der mit dem vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen, vorzulegen.“
	4. 2. Studien Basis der Nutzenbewertung ist die einarmige Zulassungsstudie ZUMA-5. Die Studie wurde an 19 Zentren in den USA und in Frankreich durchgeführt. Eingeschlossen wurden Pat. mit rezidierten / refraktären, indolenten B-NHL, konkret follikulären und Marginalzonenlymphomen, nach zwei oder mehr Therapien. Im Full Analysis Set wurden 75 Pat. mit follikulärem Lymphom ausgewertet. Der pU zieht zum Vergleich Daten aus der retrospektiven Registerstudie SCHOLAR-5 heran, die an 7 Zentren in in den USA und in Europa seit 2014 erhoben worden waren. Die Daten wurden in Peer Review Journals publiziert [11, 12].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität - Gesamtüberleben Die Prognose von Pat. mit follikulärem Lymphom ist gut. Entscheidend für die Prognose sind der individuelle klinische Verlauf, das Ansprechen auf die initiale Immunchemotherapie und das Auftreten eines frühen Rezidivs innerhalb von 24 Monaten. Pat. mit multiplen Rezidiven sind durch die Erkrankung selbst und die Therapie belastet. Die mittlere Lebenserwartung nach 3 und mehr Therapien liegt bei unter 5 Jahren [13, 14]. In ZUMA-5 wurde eine Überlebensrate nach 5 Jahren von >70% erreicht. Dieser Wert liegt viel höher als in der Registerstudie SCHOLAR-5. Die Rückfallrate nach 3 Jahren ist sehr niedrig. Eine detaillierte Aufstellung der Postprogressionstherapie scheint im Dossier zu fehlen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. Ansprechrate / progressionsfreies Überleben Die Ansprechrate war primärer Endpunkt von ZUMA-5. Bei den FL-Pat. lag die Rate kompletter Remissionen unter Axicabtagen Ciloleucel bei 77%, die gesamte Remissionsrate unter Einbeziehung der partiellen Remissionen bei 93%. Das mittlere progressionsfreie Überleben war fast 10mal länger als in SCHOLAR-5.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

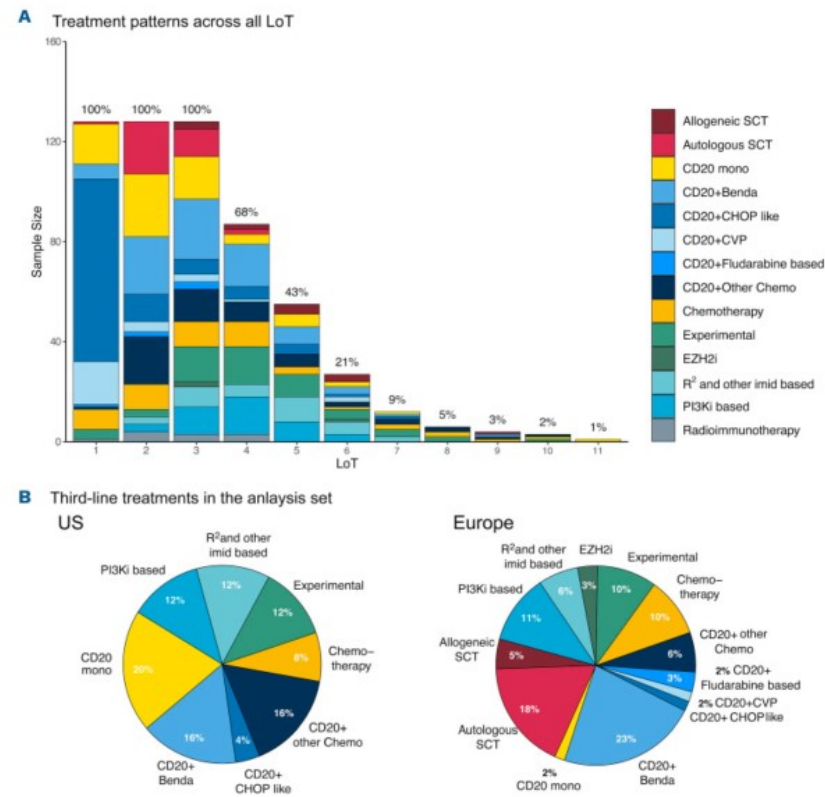
Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in ZUMA-5 nicht erhoben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 4. Nebenwirkungen Die häufigsten schweren Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 in der Gesamtstudie ZUMA-5 mit 148 behandelten iNHL-Pat. waren Zytopenien bei 70% (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie) [11, 12]. - Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS): ein CRS trat bei 84% der Pat. auf, bei 8% im Grad ≥ 3. - Neurologische Symptome traten bei 77% der Pat. auf, bei 21% im Grad ≥ 3.	Die Auswirkungen werden zur Kenntnis genommen.
	4. 4 Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG fokussiert vor allem auf die methodischen Aspekte des Vergleichs von Daten aus ZUMA-5 mit Daten von SCHOLAR-5. Eine Schlussfolgerung ist, dass der vorgelegte Vergleich für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Ein zentrales Argument ist (Punkt 2 auf Seite I.10):	Die Aussagen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist in dem vorgelegten Vergleich nicht umgesetzt. Diese Aussage ist angesichts der publizierten Daten aus SCHOLAR-5 nicht nachvollziehbar, siehe Abbildung.	

Figure 3.



Die Mehrzahl der in der ZVT aufgeführten Therapieoptionen findet sich in den Behandlungsschemata von Säule 3 wieder.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Kombinationstherapie Axicabtagen Ciloleucel wird als Monotherapie eingesetzt, nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln. Das vom G-BA aufgeführte CAR-T-Zellprodukt Tisagenlecleucel wird <u>nicht und in keinem Fall</u> in Kombination mit Axicabtagen Ciloleucel verabreicht. An den Tagen -5 bis -3 vor der Infusion von Axicabtagen Ciloleucel wird eine Chemotherapie zur Lymphodepletion mit intravenös verabreichtem Cyclophosphamid 500 mg/m² und intravenös verabreichtem Fludarabin 30 mg/m² durchgeführt.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können: „...“ Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss: Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. ...“
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Pat. mit follikulärem Lymphom haben eine Lebenserwartung, die nahe an der Normalbevölkerung liegt. Das trifft allerdings nicht auf mit frühen und wiederholten Rezidiven zu. Für diese Pat. bestand in den letzten Jahrzehnten ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf.	Aus den Tragenden Gründen unter 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens: “ ..

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erfreulicherweise gab es in den letzten Jahren mehrere Neuzulassungen. Dazu gehört auch die Substanzklasse der CAR-T-Zellen. Das erstzugelassene Präparat beim r/r FL war Tisagenlecleucel. Im Herbst 2022 wurde mit Axicabtagen Ciloleucel das zweite CAR-T-Zellprodukt für die Therapie dieser Pat. von der EMA zugelassen. Die Daten sind relativ reif. Sie bestätigen die Wirksamkeit von Axicabtagen Ciloleucel und die Nachhaltigkeit der Remissionen. Im Kontext dieser Nutzenbewertung ist zu diskutieren: <u>Vergleichstherapie</u> Inzwischen gibt es mehrere, wirksame Optionen für die Behandlung von Pat. nach mindestens 2 Vortherapien. Randomisierte Vergleiche liegen nicht vor. Die vom pU herangezogenen, indirekten Vergleiche mit SCHOLAR-5 geben einen Anhaltspunkt für eine hohe Überlegenheit gegenüber den bisherigen, konventionellen Therapien. Allerdings fehlen in SCHOLAR-5 Daten zur Wirksamkeit neuerer Arzneimittel wie bispezifischer Antikörper oder dem CAR-T-Zellprodukt Tisagenlecleucel. Trotz der sehr beeindruckenden, fast dramatischen Verbesserung der Prognose durch Axicabtagen Ciloleucel im Vergleich zu den Daten von SCHOLAR-5 können diese indirekten Vergleich aufgrund der Heterogenität der Patientenkollektive keine randomisierte Studie oder Vergleich mit Daten aus prospektiven Registern ersetzen. <u>Langzeittoxizität</u>	Gesamtbewertung Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien legt der pharmazeutische Unternehmer einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der pivotalen, einarmigen Phase-II-Studie ZUMA-5 (Interventionsseite) sowie patientenindividuelle Daten aus der retrospektive Studie SCHOLAR-5 (Vergleichsseite). Der vorgelegte Vergleich einzelner Arme aus den Studien ZUMA-5 und SCHOLAR-5 ist insbesondere aufgrund der fraglichen Strukturgleichheit zwischen den Behandlungsarmen und fehlender systematischer Identifizierung potenzieller Confounder für die Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht geeignet. Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und

Stellungnehmer: DGHO Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DAG-KBT Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, GLA German Lymphoma Alliance

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nachbeobachtungen deuten auf einige mögliche Langzeittoxizitäten von CAR-T Zellen hin. Dazu gehören vor allem Zytopenien und Hypogammaglobulinämie, möglicherweise auch neurologische Symptome. Eine diesbezügliche Analyse fehlt im Dossier, ebenfalls wie Daten zur Lebensqualität. - Axicabtagen Ciloleucel ist eine hochwirksame Therapie bei Pat. mit r/r FL Lymphom nach mindestens 2 Vortherapien. Die Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien oder von Vergleichen mit prospektiv angelegten Registern nicht möglich.	Patienten mit 14 rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien nicht belegt ist. ...“

Literaturverzeichnis

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2023. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021 Mar;32(3):298-308.

5. Sehn LH, Chua N, Mayer J et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 17:1081-1093, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30097-3)
6. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
7. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 23:1055-1065, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
8. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 38:325-332, 2022. DOI: [10.1038/s41591-021-01622-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0)
9. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
10. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: A combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 124:1733-1742, 2018. DOI: [10.1002/cncr.31264](https://doi.org/10.1002/cncr.31264)
11. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
12. Ghione P, Palomba ML, Ghesquieres H et al.: Treatment patterns and outcomes in relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the international SCHOLAR-5 study. *Haematologica* 108:822-832, 2023. DOI: [10.3324/haematol.2022.281421](https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281421)
13. Rivas-Delgado A, Magnano L, MorenoVelazquez M et al.: Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 184:753-759, 2019. DOI: [10.1111/bjh.15708](https://doi.org/10.1111/bjh.15708)
14. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A et al.: Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J* 10:74, 2020. DOI: [10.1038/s41408-020-00340-z](https://doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z)

5.7 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht. Axicabtagen-Ciloleucel im weiteren neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der vorgelegte indirekte Vergleich wird als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Axicabtagen Ciloleucel

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. November 2023

von 12.22 Uhr bis 12.59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dr. Reimeir

Frau Dr. Höhne

Frau Richter

Herr Dr. Finzsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Schieber

Herr Pütz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb (BMS) GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Yusufi

Frau Pedretti

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Frau Helf

Herr Poker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH:**

Frau Müller

Herr Grubert

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Buske

Herr Prof. Dr. Viardot

Angemeldete Teilnehmende für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Dreyling

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:22 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen – mit erheblicher Verspätung – zur dritten Anhörung zu Axicabtagen-Ciloleucel, jetzt neues Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom, Orphan, über 30 Millionen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung, die wir alle kennen. Zu dieser haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Gilead, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation und der German Lymphoma Alliance, weiterhin AbbVie Deutschland, BeiGene Germany GmbH, Bristol-Myers Squibb, Galapagos Biopharma und der vfa.

Ich kontrolliere jetzt die Anwesenheit. Bei Gilead gibt es jetzt, bis auf Frau Richter, die noch da ist, eine neue Besetzung: Herr Finzsch, Frau Höhne, Frau Reimeir. – Herr Professor Dreyling, German Lymphoma Alliance, ist da.

(Prof. Dreyling (GLA): Bei der Arbeit!)

Bei der Arbeit; das ist gut. – Professor Dreger, DAG-HSZT, ist auch bei der Arbeit? – Er fehlt noch.

(Prof. Dreger (DAG-HSZT): Doch, ich bin hier!)

Wunderbar, Herr Dreger! – Herr Professor Buske und Herr Professor Viardot von der DGHO, Frau Müller und Herr Grubert von BeiGene sind anwesend, ebenso wie Frau Schieber und Herr Pütz von AbbVie. Frau Dr. Yusufi und Frau Pedretti von Bristol sind uns zugeschaltet sowie Frau Helf und Herr Poker von Galapagos. Auch Herr Bussilliat muss noch da sein.

(Herr Dr. Bussilliat (vfa): Genau! Guten Tag!)

Herr Bussilliat, wir halten das durch heute, den ganzen Tag. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Keiner. Dann würde ich dem pU das Wort geben, um zur Dossierbewertung, zum Dossier insgesamt und zum neuen Anwendungsgebiet auszuführen. Danach würden wir Fragen stellen und Antworten hören. – Bitte.

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren, das übernehme ich, Markus Finzsch, für den pharmazeutischen Unternehmer. In der nunmehr dritten Anhörung zu Axi-Cel kommen wir jetzt auf das Indikationsgebiet erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach drei oder mehr systemischen Therapien zu sprechen.

Hierfür haben wir uns personell erneut umstrukturiert. Ich darf Ihnen kurz vorstellen: Frau Dr. Laura Reimeir aus dem Bereich Market Access ist für das Dossier verantwortlich, Frau Kristin Höhne ist aus dem Bereich Medical Affairs, und Frau Swantje Richter ist erneut als Biostatistikerin dabei. Mein Name ist Markus Finzsch, und ich bin innerhalb der Abteilung Market Access bei Gilead für die Produkte der Zelltherapie und Onkologie verantwortlich.

Starten möchte ich mit einer kurzen Einleitung zum Indikationsgebiet. Das follikuläre Lymphom unterscheidet sich von den aggressiven Lymphomen mit dem bereits heute besprochenen DLBCL durch seinen indolenten Charakter. Der jeweilige klinische Verlauf des Patienten ist dabei sehr variabel, und es werden Überlebenszeiten von einigen Jahren bis zu Jahrzehnten erreicht.

Patienten mit drei oder mehr Vortherapien weisen allerdings eine ungünstige Prognose auf. Mit jedem weiteren Rezidiv verschlechtern sich die Ansprechraten, die Remissionsdauer sowie das Gesamtüberleben. Zusätzlich verringern sich die verfügbaren Therapieoptionen. Demensprechend steigt der medizinische Bedarf nach neuen Behandlungsoptionen.

Für die Behandler, die beim follikulären Lymphom oftmals im niedergelassenen Bereich arbeiten, ist es dahin gehend von großer Bedeutung, eine Option zu finden, die zeitlich begrenzt und gut verträglich ist und mit der ein möglichst langes Ansprechen sowie eine Verlängerung von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben erreicht werden kann. Unserer Meinung nach stellt Axi-Cel eine wirksame Option für Patienten in späteren Therapielinien dar und wird entsprechend der aktuellen Onkopedia-Leitlinien empfohlen.

Was sind die Gründe hierfür? Die Basis der Zulassung ist die ZUMA-5-Studie, eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom oder Marginalzonenlymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapien untersuchte. Zu beachten ist, dass gemäß Zulassung und somit für die Nutzenbewertung ausschließlich Patienten relevant sind, die drei oder mehr systemische Therapien erhalten hatten. Wir müssen daher eine Unterscheidung vornehmen, und ich grenze meine Aussagen im Folgenden auf diese Patientengruppe in den hinteren Therapielinien ein. Darüber hinaus beziehe ich meine Aussagen auf die Ergebnisse zu Monat 36 mit Cut-off-Datum 31. März 2022. Diese Analysen wurden durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel darzulegen.

Bei der ZUMA-5-Studie wurden mit Axi-Cel sehr hohe Ansprechraten und eine lange Dauer des progressionsfreien Ansprechens erreicht. 93 Prozent der Patienten wiesen ein vollständiges oder ein partielles Ansprechen auf. Dabei lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 38,6 Monaten. Axi-Cel verbessert das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Die mediane Dauer des PFS lag bei 40,2 Monaten. Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 41,7 Monaten wurde das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht. Die 36-Monats-Überlebensrate betrug 73,8 Prozent. Um von einem kurativen Effekt zu sprechen, ist allerdings eine längere Nachbeobachtung notwendig.

Bezüglich der Sicherheit ähneln die in der ZUMA-5 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse denen, die bereits bei anderen Studien zur CAR-T-Zell-Therapie identifiziert wurden. Dazu gehören das Zytokinfreisetzungsyndrom, neurologische Ereignisse und Zytopenien. Die von mir genannten unerwünschten Ereignisse waren zumeist reversibel und beherrschbar. Essenziell für die Ableitung des Zusatznutzens ist die Einordnung der Ergebnisse der ZUMA-5-Studie im Vergleich mit den bisherigen Therapieoptionen. Hierfür haben wir im Dossier Daten der SCHOLAR-5-Studie vorgelegt.

Trotz der bekannten Limitationen des indirekten Vergleichs möchte ich die Ergebnisse kurz zusammenfassen. Die Wahrscheinlichkeit, ein komplettes oder partielles Ansprechen zu erreichen, war mit Axi-Cel etwa 20-mal höher im Vergleich zu den bisherigen Behandlungsoptionen. Der indirekte Vergleich zeigt weiterhin eine Reduktion des Risikos für einen Krankheitsprogress oder Tod von circa 80 Prozent und eine Reduktion des Sterberisikos um 64 Prozent. Auch mit Blick auf das hohe potenzielle Verzerrungspotenzial sind wir überzeugt, dass die klinisch relevanten Vorteile von Axi-Cel überwiegen und sehr klar deutlich werden. Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der ZUMA-5 und SCHOLAR-5 lassen sich daher in der Gesamtschau Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.

Nun möchte ich noch auf zwei Aspekte eingehen, die ebenfalls Teil der Nutzenbewertung sind. Das ist zum einen die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und zum anderen die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Im Rahmen der vorliegenden Indikation hat der G-BA eine patientenindividuelle Therapie festgelegt, die die Vortherapie, den Verlauf der Erkrankung und den Allgemeinzustand berücksichtigt. Der G-BA benennt Therapien, die Standard in den ersten beiden Therapielinien sind und entsprechend empfohlen werden. Bei einigen ist eine erneute Gabe nur sehr limitiert möglich, da auf eine kumulative Toxizität geachtet werden muss. Darüber hinaus werden Chemotherapien ohne die Kombination mit Rituximab angegeben.

Wir möchten zusätzlich anmerken, dass Tisa-Cel, Mosunetuzumab und Idelalisib nicht als zVT in Betracht gezogen wurden. Alle drei Therapien sind zugelassen, und die Therapiebewertungen sind abgeschlossen. Darüber hinaus werden diese Therapieoptionen ebenfalls in den Leitlinien empfohlen.

Unserer Einschätzung nach steht die festgelegte zVT nicht mit der aktuellen klinischen Praxis und den Leitlinienempfehlungen im Einklang. Wichtig für uns ist darüber hinaus die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, da sich diese in der Versorgung als deutlich kleiner darstellt. Unserer Einschätzung nach gibt es Unterschiede zwischen der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation und den für Axi-Cel tatsächlich erreichbaren Patienten. Als Gründe hierfür wären zum einen die Verfügbarkeit der Therapie – da die Behandlung mit CAR-T-Zellen nur in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung erfolgen darf –, bisher nicht berücksichtigte neue Therapieoptionen in früheren Therapielinien, die jeweiligen Vorthérapien sowie die patientenindividuelle Eignung für die Therapie zu nennen.

Dass es eine gravierende Diskrepanz zwischen der theoretischen Zielpopulation und den tatsächlich mit Axi-Cel behandelten Patienten gibt, zeigt auch die Anzahl der Auslieferungen. Seit Zulassung im Juni 2022 und Anfang Oktober 2023, also gesehen auf einen 16-Monats-Zeitraum, wurde Axi-Cel nur für 15 FL-Patienten bereitgestellt. Es handelte sich demnach um eine sehr selektierte Population.

Damit möchte ich schließen und bedanke mich bei Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Finzsch, für diese Einführung. – Ich will mit der zVT beginnen, weil das auch von den Stellungnehmern kritisch angemerkt worden ist. Also Frage an die Kliniker: Sie weisen in Ihrer Stellungnahme auch darauf hin, dass wir einige relevante Therapien wie Tisagenlecleucel, Idelalisib oder allogene Stammzelltransplantation nicht berücksichtigt hätten, obwohl das wesentlicher Bestandteil einer patientenindividuellen Therapie sei, und dass andere Therapieoptionen wie Fludarabin oder weitere Wirkstoffe, die wir benannt haben, heute eigentlich keinen Raum mehr in der Versorgung hätten. Sie beanstanden, dass – entgegen den Leitlinienempfehlungen – lediglich Chemotherapien ohne jeweilige Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper als Behandlungsoptionen bestimmt werden.

Vielleicht können Sie uns dazu noch was Konkretes sagen, damit wir das sauber einordnen können. – Ich sehe Herrn Professor Dreyling, der sich gemeldet hat.

Herr Prof. Dreyling (GLA): Ja, sehr gerne. – Ich möchte, als jemand, der bei den niedrigmalignen Lymphomen auch studienmäßig unterwegs ist, den Kommentar noch mal bestätigen: Dass eine Chemotherapie Monotherapie ist – mein Verständnis ist, dass sie sich auch an den Zulassungsstatus halten muss –, ist eigentlich heute nicht Standard. Punkt. Das wird am frappantesten, wenn man sich überlegt, wie die offizielle Zulassung von Bendamustin lautet. An die hält sich kein Mensch in Deutschland; tut mir leid, dass ich das so offen sage.

Grundsätzlich ist es aber so: Wenn man sich unsere Therapierichtlinien anschaut, würde man sagen, dass die Rolle der Chemotherapien – hauptsächlich in der ersten und zweiten Therapielinie; das ist entsprechend unseren Standards in nationalen und internationalen Leitlinien aufgeführt – in Deutschland häufig eine CHOP-artige Therapie oder eine Bendamustin-Therapie ist. In der Drittlinie – und da kommen tatsächlich nur sehr wenige Patienten an; wir haben das auch mal bei uns nachgeschaut – ist es tatsächlich so, dass wir letztendlich doch zu nicht Chemotherapie-basierten Regimen switchen, unter der Balance zwischen Effizienz und erwarteter Toxizität.

Wenn wir uns das angucken, sehen wir, dass das Idelalisib eigentlich auch nur noch zulassungstechnisch eine Rolle spielt. In den Onkopedia-Guidelines – aber da sollte Christian Buske dann noch was zu sagen – hätte ich R² vorher als Standard gesehen. Wenn wir heutzutage allerdings langanhaltende Remission erzielen, dann ist da schon die Immunotherapie verortet. Das ist sicherlich für die Zulassung von Axi-Cel auch ein Problem,

dass einige Patienten diesen oder einen ähnlichen Ansatz schon in der Drittlinie erhalten haben.

Grundsätzlich ist es so: Ganz wenige Patienten kommen da hinten an. Aber das sind wirklich Patienten, die kein klassisches indolentes Lymphom haben, sondern – obwohl sie histologisch noch weiterhin indolent sind – einen durchaus aggressiven klinischen Verlauf zeigen können. Da ist aus meiner Sicht auch so ein intensiverer Therapieansatz gerechtfertigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Dreyling. – Jetzt hatte sich Herr Dreger gemeldet, dann Herr Buske. Herr Professor Viardot – Sie hatten eben genickt –, ich würde Ihnen danach auch das Wort geben.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte eigentlich in Ergänzung noch sagen, dass das Vorgehen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für meinen Geschmack hier nicht so ganz greift, im Gegensatz zum diffus großzelligen B-Zell-Lymphom, wo wir ja kuratives Potenzial sehen. Das tun wir hier vielleicht auch, aber es ist beim follikulären Lymphom nicht so entscheidend, sondern hier sind wir doch mit der Lage konfrontiert, dass wir verschiedene, sehr gut wirksame Therapieinstrumente haben, die aber beim ein oder anderen Patienten dann doch teilweise relativ früh aufgebraucht sind. Das heißt, die Remissionsdauern sind dann doch nicht so lang wie eigentlich beim follikulären Lymphom üblich, bei dem ja ein größerer Teil der Patienten mit dem Lymphom verstirbt und nicht am Lymphom verstirbt.

Wir haben bei diesen Patienten dann einen größeren Bedarf an Therapeutika, die wirken. Da ist jedes neue Therapieprinzip, was nicht die Resistenzen der anderen und verbrauchten Therapieprinzipien aufnimmt, eine Bereicherung, sodass der Zusatznutzen nicht unbedingt aus dem direkten Vergleich mit irgendeiner zweckmäßigen Vergleichstherapie resultiert, sondern eher daraus, dass das Therapiearsenal insgesamt erweitert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Buske.

Herr Prof. Buske (DGHO): Ja, die Onkopedia-Leitlinien sind ja gerade schon mal erwähnt worden. Da machen wir uns wirklich Gedanken, und das ist jetzt nicht meine Leitlinie, sondern wir überlegen wirklich im Team, was in der Therapie des follikulären Lymphoms und natürlich auch für die späten Rezidive momentan empfohlen werden kann.

Im Prinzip ist es schon gesagt worden: Wenn man diese Vergleichstherapien nimmt, die aufgeführt wurden, dann ist das ein Blick in die Vergangenheit. Wir wissen aus retrospektiven Daten, dass diese konventionellen – so nenne ich es mal – Chemotherapien in den späten Rezidiven für die Patienten tatsächlich nur kurze Remissionsdauern bedeuten. Wir haben Daten, die zeigen, dass das progressionsfreie Überleben in den späten Rezidiven im Median bei einem Jahr, anderthalb Jahren liegt. Das Gesamtüberleben ist auch deutlich eingeschränkt in den späten Rezidiven. Deswegen sind wir wirklich froh, dass wir diese neuen Therapiekonzepte haben.

Man muss sich ja auch vorstellen, dass viele Patienten mit follikulärem Lymphom – Herr Dreger hat es gesagt – quasi keine Therapieoptionen mehr haben, weil sie alles durchlaufen haben. Wir wissen aber auch, dass gerade diese Patienten in den späten Rezidiven mit kurzen Remissionsdauern angereichert sind für sekundäre Transformationen, wo sich das follikuläre Lymphom in Richtung aggressives Lymphom verändert. Damit sind wir thematisch vermutlich wieder ein bisschen in der vorhergehenden Sitzung, bei der ich nicht dabei war.

Das heißt: Alle diese Gesichtspunkte beinhalten, dass wir diese neuen Immuntherapien dringend benötigen und letztendlich, wenn wir uns das Produkt, um das es hier geht, anschauen, als Vergleichstherapie natürlich auch die anderen Immuntherapien nehmen müssen, weil wir diese alternativ anwenden würden.

Das vielleicht nur noch mal so weit. Ich glaube, das ist in der neuesten Onkopedia-Leitlinie, die wir noch mal als Team erarbeiten – also nicht nur in Deutschland, sondern auch in der Schweiz und in Österreich –, auch reflektiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Buske. – Herr Professor Viardot, Ergänzungen?

Herr Prof. Viardot (DGHO): Ja, vielen Dank. - Vieles Wichtige ist schon gesagt worden; ich kann es, glaube ich, kurz machen. Ich glaube, es ist wichtig zu wissen, dass nur sehr, sehr wenige Patienten für so eine Therapie in Frage kommen. Ein Großteil der Patienten hat diese Medical Need nicht, aber diese Patienten benötigen das. Wir haben gesehen, dass die konventionellen Therapien, wie es hier dargestellt worden ist, uns in diesen Fällen nicht weiterhelfen, dass wir froh sind um die ganze Gattung der Immuntherapien. Aber tatsächlich gibt es zum Beispiel auch Patienten, die nach einem bispezifischen Antikörper rezidivieren. Da würde ich auch den Platz dieser Therapie sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Müller, KBV, und dann Frau Krumbiegel, GKV-SV. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Danke schön. – Ich habe eine Nachfrage zu den zVT. Sie haben ja jetzt schon sehr viel gesagt zu den Komparatoren, die in der Praxis eingesetzt werden. Die erste Frage ist mehr oder weniger nur für das Protokoll: Hat Ibritumomab-Tiuxetan noch irgendeinen Stellenwert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu antworten? – Professor Dreyling.

Herr Prof. Dreyling (GLA): Darauf gibt es zwei Antworten: Medizinisch ja. In diesem Jahr wird eine Studie von den italienischen Kollegen publiziert, die eine Gleichwertigkeit zur autologen Transplantation sieht.

Aber dieses Präparat ist meines Wissens im Moment nicht in Deutschland erhältlich. Man kann unabhängig davon sagen, dass der Einsatzbereich sehr limitiert ist, hauptsächlich aufgrund von nichtmedizinischen Faktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank. – Ja, das wollte ich hören, genau. Das ist also eine aktuelle Studie zur autologen Transplantation. – Die zweite Frage betrifft den Stellenwert von Rituximab versus Obinutuzumab, wenn man es add-on gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreyling.

Herr Prof. Dreyling (GLA): Das bezieht sich jetzt wahrscheinlich auf die Erstlinie, wenn ich Sie richtig verstehe, also in Kombination mit Chemotherapie?

Frau Dr. Müller (KBV): In Kombination mit Chemotherapie, ja. Es gibt ja auch Bendamustin und Obinutuzumab, zum Beispiel, nicht?

Herr Prof. Dreyling (GLA): Genau, das gibt es auch in der Erstlinie. Es gibt eine große Studie, die GALLIUM-Studie, die von Herrn Hiddemann geleitet worden ist, deren finales Ergebnis jetzt publiziert ist. Da sieht man, dass sich bei follikulären Lymphomen mit einem sogenannten FLIPI – also einem Risikofaktor – von 0 bis 1 kein Unterschied zeigt. Bei Höherrisikopatienten zeigt sich ein deutlicher Vorteil im PFS, über 10 Prozent. Das übersetzt sich aber nicht in einen Unterschied im Gesamtüberleben.

Im Rezidiv ist es ja so, dass, wie von Ihnen auch erwähnt, für Frührezidive auch die Kombination mit Bendamustin zugelassen ist. Grundsätzlich ist es so, dass wir es eigentlich, wenn wir Chemotherapie einsetzen, bei dieser Entität mit einem Anti-CD20-Antikörper einsetzen. Aber in der dritten, vierten Linie ist das, wie gesagt, in der Regel eigentlich keine vernünftige Option mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen herzlichen Dank. – Die letzte Frage betrifft die neuen Therapieoptionen – da kommen wir zum Relevanten –: Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel in der Firstline des follikulären Lymphoms. Wenn die Fachgesellschaften noch mal etwas zum Stellenwert sagen könnten.

Herr Prof. Dreyling (GLA): In der Erstlinie, haben Sie gesagt?

Frau Dr. Müller (KBV): In diesem Anwendungsgebiet. Spielt es hier, in diesem Anwendungsgebiet, eine Rolle?

Herr Prof. Dreyling (GLA): Gut. Dann hatte ich das falsch verstanden. – Also, ich hatte ja schon gesagt, dass die Immuntherapie – antikörpergetrieben oder mit CAR-T-Zellen – aus meiner Sicht eigentlich die entscheidende Rolle in der Dritt-, Viertlinie spielt. Das heißt, wenn man langanhaltende Remission erzielen will, dann sind das die Therapieansätze der Wahl.

Vielleicht noch eine kurze Ergänzung. Im Unterschied zum DLBCL ist es tatsächlich so: Weil wir noch nicht wissen, ob ein kurativer Ansatz da ist, spielt da sicherlich auch die Toxizität eine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Professor Buske, Sie hatten eben noch die Hand gehoben.

Herr Prof. Buske (DGHO): Ja, dazu kann ich nur ergänzen. Ich glaube, wenn wir ein follikuläres Lymphom in den späteren Linien hätten, wären wir alle froh, wenn wir diese Immuntherapien bekommen könnten und bekommen würden; das muss man ganz klar sagen. Diese Immuntherapien bringen eine ganz neue Qualität in die Rezidivbehandlung des follikulären Lymphoms. Deswegen stehen die auch so prominent in unseren Onkopedia-Richtlinien.

Die Antwort ist also ganz klar: Sie spielen eine große Rolle in den späten Rezidivlinien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Fragen beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, das war sehr deutlich. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Krumbiegel vom GKV-SV, danach Frau Holtkamp, PatV.

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Ja, vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Unsere Fragen gehen auch in Richtung Chemo-Immuntherapien und deren Stellenwert in den späten Therapielinien. Welche werden in diesen späten Linien jetzt explizit noch eingesetzt werden, und für welche Patienten hat das noch konkret eine Relevanz? Das wären unsere Fragen.

Und haben wir Herrn Buske richtig verstanden, dass diese Chemo-Immuntherapien in den späten Linien nur noch eine eher untergeordnete Rolle spielen, weil man davon ausgeht, dass diese in den frühen Linien schon gegeben wurden? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Krumbiegel. – Dann fangen wir mit Herrn Buske an.

Herr Prof. Buske (DGHO): Ja, es ist genauso, wie Sie es dargestellt haben. Früher hatten wir ja nicht die Immuntherapien. Was sollten wir da machen? Man hat sich da entlanglaviert mit Therapien, die, wie anfangs von mir erwähnt, in den späten Rezidivlinien nur noch eine sehr geringe Wirksamkeit hatten und Patienten nur ganz kurz in Remission gebracht haben, verbunden mit einer deutlichen Toxizität, die ja kumulativ ist, wenn Sie das Knochenmark immer wieder mit Chemotherapien bombardieren.

Das ist jetzt, Gott sei Dank, anders geworden. Es ist genau, wie Sie sagen: Die Rituximab-Chemotherapie – vorwiegend Rituximab, wie Herr Dreyling gesagt hat; Obinutuzumab wird selten eingesetzt – spielt nur noch eine untergeordnete Rolle, letztendlich deshalb, weil ein Patient, der Zugang zu CAR-T-Zellen oder zu bispezifischen Antikörpern hat, damit die

schlechtere Therapie bekommt. Und das wollen wir ja nicht. Wir wollen den Patienten ja die beste Therapie geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buske. – Gibt es Ergänzungen?

Herr Prof. Dreyling (GLA): Also, es gibt ganz seltene Fälle, bei denen man eine erneute Chemotherapie in Erwägung zieht. Das betrifft Patienten, die nach der Ersttherapie eine Remissionsdauer von zehn Jahren haben, nach der zweiten noch mal von sechs Jahren. Das sind aber sehr, sehr wenige Patienten. Das ist die Ausnahme. Ansonsten kann ich Herrn Buske nur zustimmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Herr Viardot, haben Sie noch Ergänzungen, oder ist es okay?

Herr Prof. Viardot (DGHO): Ich glaube, es ist okay. Es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Krumbiegel, Frage beantwortet? Nachfrage?

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Ja, vielen Dank. Damit ist die Frage beantwortet. Wir hätten noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Vielen Dank. – Es geht um die zugelassenen Therapieoptionen, die in der aktuell festgelegten Vergleichstherapie vorhanden sind. Wir würden von den klinischen Experten gerne wissen, wie denn der Stellenwert der zugelassenen Therapieoptionen in der Praxis jetzt ist. Vielleicht könnten die Experten dazu noch mal im Detail etwas sagen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte?

Herr Prof. Dreyling (GLA): Wir hatten darauf ja schon im Einzelnen Bezug genommen. Um das noch mal alles zusammenzufassen: Die Radioimmuntherapie ist in Deutschland meines Wissens aktuell nicht erhältlich. Punkt zwei: Idelalisib, PI3K-Inhibitor, wird nur in Ausnahmefällen eingesetzt. Es hat ja auch eine relativ enge Indikation, doppelt refraktär. Bezüglich der Chemotherapie hatten wir ja jetzt auch schon ausführlich Stellung genommen.

An welche anderen Therapien hatten Sie denn noch gedacht, Frau Krumbiegel?

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Darf ich direkt antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, unbedingt.

Frau Dr. Krumbiegel (GKV-SV): Vielen Dank. – Zu Chlorambucil und Cyclophosphamid wäre noch mal eine Frage, wie Sie deren Einsatz einschätzen.

Herr Prof. Dreyling (GLA): Das sind alles Chemotherapien, und dazu hatten wir ja gesagt, die würden wir nach dem heutigen Standard eigentlich fast nie ohne Anti-CD20-Antikörper einsetzen; in der dritten Linie ist das sicherlich die große Minderzahl der Patienten.

Ich kann dazu vielleicht noch ergänzen: Es gibt auch noch eine Zulassung für die Rituximab-Monotherapie. Das ist eine Option, wenn ein palliativer Ansatz im Vordergrund steht, das heißt, bei älteren, komorbiden Patienten, die man nicht belasten will. Wie auch immer: Das sind wenige, aber das ist dann auch eine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreyling. – Möchte jemand ergänzen? – Ich sehe keinen; ich sehe nur Nicken. Frau Krumbiegel, weitere Frage? – Okay, dann Frau Holtkamp, PatV.

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Vielen Dank. – Also, meine Fragen kreisen tatsächlich auch um diesen Themenkomplex. Viel ist ja jetzt schon dazu gesagt worden, und es entsteht auch schon

ein Bild von dem, was Sie meinen. Ich wollte nur noch mal pointiert sagen: Es geht hier um die vierte Therapielinie oder mehr, nicht um die erste, zweite oder dritte Therapielinie.

Deswegen dazu noch mal die Nachfrage, weil das nach meinem Eindruck so ein bisschen durcheinander ging. Diese Studie Radioimmuntherapie versus autologe Therapie zum Beispiel: Das wäre doch sicherlich etwas, was hier in der vierten oder höheren Therapielinie sowieso nicht mehr in Betracht gezogen wird. Deswegen noch mal die explizite Nachfrage: Was kommt von diesen genannten Optionen für die vierte Therapielinie in Frage, und wie verhält sich das? Auch was diesen Begriff „Immuntherapien“ angeht: Das kann alles und nichts sein. Das könnten rein theoretisch auch Checkpoint-Inhibitoren sein, das könnte auch in Richtung allogene Transplantation gehen; auch eine Immuntherapie geht letzten Endes. Wie sehen Sie den Stellenwert ganz konkret für die vierte oder höhere Therapielinie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Buske hat sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Buske (DGHO): Ja, ich glaube, das ist noch mal ein ganz wichtiger Punkt, Frau Holtkamp; denn wie Sie schon sagen, reduzieren sich die Therapieoptionen in den späteren Linien massiv. Deswegen sind wir ja so froh, dass wir diese, ich sage mal, Immuntherapien haben.

Unter Immuntherapien verstehen wir hier aber jetzt wirklich – meine Kollegen können mich korrigieren – CAR-T-Zellen und die bispezifischen Antikörper. Und Sie haben vollkommen recht: Eine autologe Stammzelltransplantation in einer sehr späten Linie spielt in dem Sinne keine Rolle mehr. Genauso R² – Rituximab und Lenalidomid –: Das spielt eine große Rolle, aber vorwiegend im ersten und zweiten Rezidiv und nicht mehr so in den späten Rezidiven.

Das heißt, wir sprechen hier über eine Situation, in der die Therapieoption vor Einführung der bispezifischen CAR-T-Zellen extrem schwierig war. Wenn man das betrachtet, trifft all das, was wir bislang diskutiert haben, noch pointierter zu, weil wir, wenn wir diese neuen Therapien wegnehmen würden, im Prinzip nichts Vernünftiges mehr hätten. Es gibt immer Einzelfälle, vollkommen klar. Es wird den gebrechlichen Patienten geben, der noch irgendwo Chlorambucil bekommt. Aber wenn wir jetzt wirklich von der Versorgungslandschaft ausgehen, in robuster Form, dann ist die Situation so, dass wir in dieser vierten Linie, wenn wir diese neuen Substanzen wegnehmen, tatsächlich fast nichts mehr haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Buske. – Herr Dreyling, Sie hatten sich auch gemeldet?

Herr Prof. Dreyling (GLA): Dem ist im Wesentlichen nichts beizufügen. Herr Buske hat vollkommen recht: In der vierten, fünften Linie – deswegen danke, dass Sie noch mal nachgefragt haben, Frau Holtkamp – sind die Standardtherapien alle schon appliziert. Wir wissen: Chemotherapie können wir nicht immer und immer wieder wiederholen, weil damit die Toxizität steigt und die Wirksamkeit verringert wird, sodass wir den Patienten mehr schaden als nutzen. Da gibt es, wie gesagt, dann noch ganz wenig andere Sachen, Stichwort: allogene Transplantation. Das sind beim follikulären Lymphom sicherlich nur ganz, ganz wenige Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp: Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Ja, vielen Dank. – Eine Nachfrage: Es wurde ja gerade vom Hersteller gesagt, dass es nur 15 Patienten sind, die in 16 Monaten so behandelt wurden. Wie erklären Sie sich das? Ist das rein medizinisch begründet, oder liegt das auch an der Zugänglichkeit?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu antworten? Der pU vielleicht?

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Ich glaube, dass die Ärzte hier eine sehr, sehr gute Selektion vornehmen vor dem Hintergrund des medizinischen Bedarfes und auch der verschiedenen

neueren Therapieoptionen. Es liegt definitiv nicht an der Verfügbarkeit von Axi-Cel in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Holtkamp, okay?

Frau Dr. Holtkamp (PatV): Ja, mich hatte jetzt auch insbesondere die Einschätzung der Kliniker interessiert. – Können Sie das bestätigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt müssen wir Gas geben. – Herr Dreyling, Sie haben genickt.

Herr Prof. Dreyling (GLA): Ja, also ich hatte ja schon initial gesagt: Es sind relativ wenig Patienten, die wirklich in der vierten Linie ankommen. Und bei den Patienten, die sozusagen jeweils zehn Jahre Remissionsdauer haben, würden wir dann eben so etwas wie Rituximab-Monotherapie ergänzen.

Deswegen habe ich ja auch darauf hingewiesen: Bei den Patienten, die aus unserer Sicht für eine CAR-T-Zell-Therapie qualifizieren, handelt es sich wirklich um eine umschriebene Minderheit der Patienten. Diese sind aber nichtsdestotrotz therapierefraktär. Sie haben ihre Standardtherapien erhalten und haben darauf nicht vernünftig angesprochen. Da bin ich ganz überrascht über diese niedrige Zahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dreger.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Ja, mich überrascht das jetzt nicht ganz so sehr. Letztlich sind ja die Patienten, bei denen wir jetzt über Axi-Cel nachdenken – wir sind ja in der vierten Linie –, diejenigen, die natürlich auch eine gewisse Dynamik an den Tag gelegt haben, die wir früher allogene transplantiert haben. Von denen gab es schon damals nicht so viele.

Insofern: In der vierten Linie ist es schon nachvollziehbar, dass letztlich bei nicht allzu vielen Patienten die Indikation gesehen wird oder nicht allzu viele Patienten den Bedarf haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen? – Frau Nink.

Frau Nink (IQWiG): Ja, vielen Dank. – Ich habe noch mal eine kurze Frage zu den vorgelegten Daten aus der SCHOLAR-5-Kohorte; der pU hat ja auch im Eingangsstatement darauf referenziert. Jenseits dieser ganzen Fragestellung zur eigentlich zweckmäßigen Vergleichstherapie eine kurze Frage an den pU, weil auch deutlich wurde, was bei diesen Daten aus elektronischen Patientenakten ein Problem ist. Wir hatten ja beschrieben, dass uns der Prozess der Confounder-Identifizierung anhand der vorgelegten Unterlagen nicht so richtig deutlich geworden ist. Jetzt haben Sie ja auch ein paar Informationen in der Stellungnahme geliefert. Wir hatten beispielsweise gefragt, warum die Variablen des follikulären prognostischen Indexes FLIPI nicht als Confounder betrachtet wurden, wie auch die Knochenmarksbeteiligung. Wenn ich die Stellungnahme richtig verstanden habe, ist das so, weil die Angaben bei den Patientinnen und Patienten zu ungefähr 70 Prozent einfach gefehlt haben. Deswegen noch mal meine Frage an den pU: Wie kommen Sie trotzdem zu dem Schluss, dass alle wichtigen Confounder in der Analyse berücksichtigt worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – pU?

Frau Richter (Gilead): Ja, ich verstehe den Punkt. Der FLIPI und die Knochenmarksbeteiligung hatten in der SCHOLAR-5 tatsächlich fehlende Werte in sehr hohem Ausmaß, sodass man hier eine Validität nicht mehr gesehen hätte, wenn man mit irgendwelchen Ersetzungsmethoden wie der multiplen Imputation gearbeitet hätte.

Nichtsdestotrotz wurde natürlich ein sehr großer Anteil an Confoundern berücksichtigt, und ein indirekter Vergleich hat natürlich Limitationen. Nichtsdestotrotz sind natürlich auch hier die Effekte in sämtlichen Analysesets, die wir angeschaut haben, sehr groß. Auch das 95-Prozent-Konfidenzintervall der jeweiligen Effektschätzer liegt deutlich unterhalb der Schwellenwerte, die Sie vom IQWiG in der entsprechenden Matrix angegeben haben.

Ob alle Confounder berücksichtigt sind, ist natürlich immer eine kritische Frage, vor allem vor dem Hintergrund, dass auch hier leider nicht dokumentiert wurde, nach welchen Methoden diese identifiziert wurden. Nichtsdestotrotz hat natürlich auch hier eine Einordnung durch klinische Experten stattgefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Richter. – Frau Nink, Kommentar dazu, oder nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Nink (IQWiG): Ja, das nehme ich jetzt zur Kenntnis. Ich hatte ja schon gesagt, dass uns nicht ganz klar ist, wie das hier gelaufen ist. Aber jetzt ist klar, dass an diesen Stellen einfach Daten gefehlt haben und dann aber nicht weiter diskutiert oder überlegt worden ist, wie man damit umgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich mal: Keine Fragen mehr. – Dann würde ich dem pU noch mal das Wort geben, um zusammenzufassen. Herr Finzsch, machen Sie das wieder?

Herr Dr. Finzsch (Gilead): Ja, mache ich. Vielen Dank noch mal dafür. – Ich glaube, wir haben heute sehr gute und tiefe Einblicke in die Therapielandschaft des follikulären Lymphoms erhalten; vielen Dank dafür. Wir haben aufgezeigt bekommen, wie hoch der medizinische Bedarf in den hinteren Therapielinien ist und welche neue Qualität Immuntherapien wie die CAR-T-Zell-Therapie für die Patientinnen und Patienten mit follikulären Lymphomen in den hinteren Therapielinien bringen.

Nach unserer Einschätzung besteht weiterhin ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Axi-Cel in dieser Indikation. Dahin gehend möchte ich schließen und mich bei allen Beteiligten noch mal herzlich bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank auch an alle, die die vergangenen drei Stunden mit uns gemeinsam über diesen Wirkstoff in verschiedenen Anwendungsgebieten gesprochen haben.

Damit ist auch diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Genießen Sie den Tag.

Schluss der Anhörung: 12:59 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-342 Axicabtagen-Ciloleucel

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Axicabtagen Ciloleucel

[Rezidiertes / refraktäres follikuläres Lymphom, ≥ 3 vorangegangene systemischen Therapien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ (Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und follikulärer Lymphome Grad 3B.)</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	- Strahlentherapie - allogene Stammzelltransplantation - autologe Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V: - Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021) - Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) - Mosunetuzumab (Beschluss vom 15. Dezember 2022) - Tisagenlecleucel (Beschluss vom 1. Dezember 2022) - Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2022)¹ Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): - Anwendung von Fludarabin bei anderen als in der Zulassung genannten niedrig bzw. intermediär malignen B - Non-Hodgkin-Lymphomen (B-NHL) als chronische lymphatische Leukämien (CLL)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

¹ Außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Axicabtagen Ciloleucel L01XX70 Yescarta®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.
Non-Hodgkin-Lymphom	
Antineoplastische Mittel	
Bendamustin L01AA09 generisch	Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
Bleomycin L01DC01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Chlorambucil L01AA02 generisch	niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Cyclophosphamid L01AA01 generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.
Methotrexat L01BA01 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln
Mitoxantron L01DB07 generisch	Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.
Trofosfamid L01AA07 Ixoten®	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 Vinblastinsulfat TEVA®	Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: maligne Non-Hodgkin-Lymphome
Vincristin L01CA02 generisch	Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Behandlung von symptomatischen multiplem Myelom, akuter lymphatischer Leukämie, Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit anderen Arzneimitteln.
Methylprednisolon H02AB04	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen Autoimmunhämolytische Anämie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	- Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das follikuläre Lymphom:	
PI3K-Inhibitor	
Duvelisib ¹ L01EM04 Copiktra®	Eine Copiktra-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: - follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2a L03AB05 Roferon®-A ¹	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: - Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Follikuläre Lymphome: Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata.
Immunmodulatoren	
Lenalidomid L04AX04 REVLIMID®	Follikuläres Lymphom Revlimid in Kombination mit Rituximab (Anti-CD20-Antikörper) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom (Grad 1 – 3a)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Monoklonale Antikörper

Mosunetuzumab L01FX24 Lunsumio®	Lunsumio als Monotherapie ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL), die bereits mindestens zwei vorherige systemische Behandlungen erhalten haben
Obinutuzumab L01XC15 Gazyvaro®	Gazyvaro in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von einer Gazyvaro Erhaltungstherapie, wird angewendet bei Patienten mit FL, die auf eine Behandlung mit Rituximab oder einem Rituximab-haltigen Regime nicht angesprochen haben oder während bzw. bis zu 6 Monate nach der Behandlung progredient wurden.
Rituximab L01XC02 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. - MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben - MabThera wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL) angewendet (<i>Anmerkung der GS: aus der FI MabThera s.c.</i>)
Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin®	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.

CAR-T-Zell-Therapien

Tisagenlecleucel L01XX71 Kymriah®	erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie
Axicabtagen Ciloleucel L01XX70 Yescarta®	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-342 (Axicabtagen-Ciloleucel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Februar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	31
Referenzen	35

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *follikuläres Lymphom* und *T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B-Zell-Lymphom (THRBCL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 22.10.2021 durchgeführt, die folgende am 17.05.2022 und am 12.12.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 678 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt vier Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [2].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom

siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [1].

Zielsetzung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL) zu standardisieren und zu optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Im Januar 2017 wurde in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net) und MEDLINE (www.pubmed.org) mit dem Suchbegriff 'lymphoma' nach relevanten Leitlinien gesucht.
- Zur Identifikation der Primärpublikationen wurden die Datenbanken MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL und die Referenzlisten von systematischen Übersichtsarbeiten durchsucht.
- Der Suchzeitraum deckt die Zeit von 1994 bis 2017 ab.

LoE

Tabelle 1: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖

Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊕⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	>95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

11. Therapie des Rezidivs

11.1 Chemoimmuntherapie

Die Auswahl der Therapie beim Rezidiv richtet sich nach der Vortherapie, der Zeit bis zum Rezidiv, der klinischen Symptomatik bei Rezidiv, dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie nach dem Patientenwunsch.

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊖⊖ low	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens
11.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie sollte bei entsprechender Therapieindikation erneut eine Chemoimmuntherapie eingesetzt werden.

	<i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach mehr als 2 Jahren nach einer Chemoimmuntherapie kann bei entsprechender Therapieindikation die gleiche Chemoimmuntherapie wieder eingesetzt werden. <i>CAVE: Kumulative Antrazyklin-Toxizität beachten. Erhöhte Rate an Sekundärneoplasien unter Fludarabin</i>
	Starker Konsens

11.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollte, sofern verfügbar, die Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

11.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei einem Rezidiv oder Progress nach weniger als 2 Jahren nach Beginn einer Chemoimmuntherapie sollten bei geeigneten Patienten andere Therapieverfahren (z. B. eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Grundsätzlich ist bei Patienten, die bereits mit einer Chemoimmuntherapie mit Rituximab, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie, behandelt wurden, eine erneute Chemoimmuntherapie sinnvoll. In einer aktuellen Publikation erreichten Patienten, die innerhalb der PRIMA-Studie (R-CHOP, R-CVP, Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison) oder R-FM (Rituximab, Fludarabin, Mitoxantron), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie behandelt wurden und einen Progress hatten, durch eine erneute Chemoimmuntherapie wieder eine hohe Responserate (67 %) und ein langes Gesamtüberleben (6,4 Jahre), wenn sie im Rezidiv keine hochmaligne Transformation aufwiesen [271]. Für Patienten, die initial mit Obinutuzumab und Chemotherapie behandelt werden, liegen derzeit noch keine vergleichbaren Daten im Rezidiv vor. Zum Vorgehen bei Rituximab-refraktären Patienten siehe Empfehlung 11.6..

Wenn Patienten länger als zwei Jahre seit der letzten Chemoimmuntherapie keine Progression hatten [...], ist eine erneute Chemoimmuntherapie Therapie der Wahl. Voraussetzung ist allerdings, dass sich klinisch und wenn möglich bioptisch kein Hinweis auf eine hochmaligne Transformation findet [...]. Wenn die Erstlinientherapie Rituximab und Bendamustin, R-CVP oder R-MCP (Rituximab, Mitoxantron, Chlorambucil, Prednison) war, kann diese auch wiederholt werden.

Eine Chemoimmuntherapie mit R-Bendamustin führt bei Patienten mit follikulärem Lymphom, die mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt waren, zu einer Responserate von 96 % mit 71 % kompletten Remissionen und einem medianen PFS von 24 Monaten [290]. Aber auch in einer aktuelleren Studie, in denen alle Patienten bereits eine Vortherapie mit Rituximab und Chemotherapie erhielten, waren die Remissionsraten ähnlich hoch [291] (95 % mit 80 % kompletten Remissionen). Retrospektive Daten von 88 Patienten mit indolentem NHL und CLL [292] legen nahe, dass man nach initial gutem Ansprechen eine Therapie mit R-Bendamustin wiederholen kann. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 76 % (mit einer niedrigeren CR Rate von 7 %) ohne unerwartete Toxizität.

Eine Chemoimmuntherapie mit Rituximab und Fludarabin-haltigen Schemata hat ebenfalls hohe Ansprechraten bei Patienten, die bislang mit Chemotherapie ohne Rituximab vorbehandelt wurden. Zum Beispiel konnte mit der Kombination Rituximab, Fludarabin und Mitoxantron Ansprechraten von 84 %

(68 % komplette Remissionen) und eine 3-Jahres EFS von 47 % erzielt werden [293]. Mit der Kombination von Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron konnte eine Response Rate von 94 % und ein progressionsfreies Überleben von 16 Monaten erzielt werden [294]. Zu Erfahrungen von fludarabinhaltigen Kombinationen bei Patienten, die bereits eine Chemoimmuntherapie erhalten haben, gibt es keine umfassenden Publikationen. Ebenso gibt es nur wenig Erfahrung mit einer Wiederbehandlung mit einem fludarabinhaltigen Schema. In einer Fallserie von 563 Patienten war Fludarabin ein unabhängiger Risikofaktor in einer multivariaten Analyse für die Entwicklung von Sekundärneoplasien bei Lymphompatienten [295]. Aus diesem Grunde sollte eine erneute Therapie mit fludarabinhaltigen Kombinationen nur in Ausnahmefällen erfolgen. Auch muss bei einer erneuten Therapie mit R-CHOP die kumulative Antrazyklintoxizität beachtet werden.

Bei Patienten, die nach weniger als zwei Jahren nach einer Chemoimmuntherapie rezidivieren, sollten alternative Ansätze wie Transplantationsstrategien bei Jüngeren, nach Remissionsinduktion z. B. durch R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Ara-C/Cytarabin, Cisplatin) oder R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder Idelalisib im zweiten Rezidiv, sowie experimentelle Ansätze in Studien geprüft werden. Sollte dies nicht möglich sein, sollte zumindest ein alternatives Chemotherapieregime (z. B. CVP/CHOP statt Bendamustin) verwendet werden.

11.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei einem Rezidiv während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Rituximabtherapie sollte bei Indikation zur erneuten Chemoimmuntherapie Obinutuzumab als Antikörper in Betracht gezogen werden. <i>CAVE: Zulassung von Obinutuzumab im Rezidiv nur mit Bendamustin.</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

Bei Patienten mit einer Resistenz gegen Rituximab (Therapieversagen während oder bis 6 Monate nach Abschluss einer Rituximab-Therapie) wurde die Kombination aus Obinutuzumab und Bendamustin (90mg/m²) zugelassen und hat sich in einer randomisierten Studie [289] gegen Bendamustin 120mg/m² als Monotherapie durchgesetzt (PFS: HR 0,49, 95 % CI 0,35-0,68; OS: (Gesamtkohorte, >80 % FL-Patienten) HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; AEs grade 3-5: 72,5 % (B+G) vs 65,5 % (B)). Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten eingeschlossen, die entweder keine Vorbehandlung mit Bendamustin hatten oder mindestens 2 Jahre nach Bendamustin nicht behandlungsbedürftig waren. Für Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach R-Bendamustin rezidivieren, gibt es keine zugelassene Alternative mit Chemoimmuntherapie, möglicherweise ist eine Therapie mit Obinutuzumab und einem anderen Chemotherapieregime sinnvoll. Zu Patienten mit Refraktärität auf Obinutuzumab gibt es derzeit keine Erfahrung. Hier liegt eine Rezidivtherapie mit Rituximab oder das Weglassen des monoklonalen Antikörpers im Ermessen des behandelnden Arztes.

11.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Monotherapie mit Rituximab kann besonders bei älteren oder komorbiden Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist, in der Rezidivtherapie eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Monotherapie mit Rituximab ist eine gut verträgliche und zugelassene Behandlungsoption. In drei Studien, in denen eine Rituximab-Monotherapie bei Patienten geprüft wurde, die bereits mit Rituximab

vorththerapiert waren, zeigte sich eine gute Krankheitskontrolle. In einer ersten Studie [296] hatten 58 vorbehandelte Patienten mit 4 Gaben Rituximab ($375\text{mg}/\text{m}^2$) im wöchentlichen Abstand eine Responderate von 41 % (davon 11 % komplette Remissionen); die Zeit zur Progression betrug 17,8 Monate. In der GAUSS-Studie betrug die Responderate nach 4 Gaben 33 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 25 Monaten [297]. In einer dritten Studie [298] mit 8 Rituximab-Gaben im wöchentlichen Abstand betrug die Responderate bei Rituximab 64 % (davon 39 % komplette Remissionen) und die Zeit bis zur Progression 13,8 Monate. Der Stellenwert einer Verlängerung der Rituximabtherapie ist unklar. In einer randomisierten Studie [217] hatten Patienten mit einer 5-jährigen Therapie im Gegensatz zu Patienten mit einer Kurzzeittherapie (8 Gaben Rituximab $375\text{mg}/\text{m}^2$) ein deutlich verlängertes ereignisfreies Überleben (5,3 versus 3,4 Jahre), allerdings auch eine höhere Rate an Komplikationen und keine Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Gemäß dem Zulassungsstatus kommt eine Monotherapie mit 4 Zyklen Rituximab mit $375\text{mg}/\text{m}^2$ in vierwöchentlichen Abständen bei älteren und komorbiden Patienten in Frage, bei denen eine Chemotherapie nicht durchführbar ist. Eine Chemoimmuntherapie bietet allerdings die Chance eines deutlich längeren progressionsfreien Überlebens, sodass – wenn möglich – eher die Kombination eingesetzt werden sollte.

11.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Radioimmuntherapie (Yttrium-90-Ibritumomab-Tiutexan) kann bei einer Knochenmarkinfiltration <20 % im Rezidiv eingesetzt werden, wenn Patienten nicht für eine Immunchemotherapie oder Chemotherapie geeignet sind.
GRADE Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	Witzig 2002 [299, 300] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Radioimmuntherapie mit Yttrium-90-Ibritumomab-Tiuxetan ist aufgrund der einmaligen Infusion und der geringen nicht-hämatologischen Nebenwirkungen eine Alternative zu einer Chemoimmuntherapie über mehrere Zyklen besonders beim älteren oder komorbiden Patienten. In einer randomisierten Studie lag die Ansprechrate bei 80 % und die CR/CRu Rate von 34 % damit deutlich höher als bei der Rituximab-Monotherapie im Vergleichsarm [301]. Das PFS betrug 14,1 Monate. Eine wichtige Voraussetzung ist allerdings eine Knochenmarksinfiltration unter 20 %. Selbst bei Patienten, die auf Rituximab refraktär sind (Progress unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Rituximab) wird eine Ansprechrate von 74 % (15 % komplette Remission, time to progression 6,7 Monate) erreicht [299].

11.2. Neue Substanzen

11.2.1.1. Idelalisib

11.9.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten ab dem zweiten Rezidiv oder Progress nach Chemo- und/oder Immuntherapie können eine Monotherapie mit Idelalisib erhalten, wenn die letzte Chemo- und/oder Immuntherapie ungenügend angesprochen hat (Progress innerhalb von 6 Monaten).
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Salles 2016 [302], Eyre 2018 [303], Gopal 2014 [281] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der PI3K-delta-Inhibitor Idelalisib ist in Europa als Monotherapie zugelassen, „für erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom, das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien“ ist. In der zulassungsrelevanten Phase-II Studie [281] wurden Patienten eingeschlossen, die sowohl unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Chemotherapie als auch unter oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Therapie nicht angesprochen hatten oder progredient waren; die Patienten hatten im Median 4 Vortherapien erhalten. Die Ansprechrates in dieser Studie betrug 57 % (gemischte Entitäten), die Rate kompletter Remission lag jedoch nur bei 6 %, das progressionsfreie Überleben lag bei 11 Monaten.

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigte sich in der dargestellten Studie ein differentes Nebenwirkungsprofil, häufig waren Durchfälle, Übelkeit und Fatigue sowie Hustenreiz. Die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten waren ein Abfall der Neutrophilen, Durchfälle und eine immunvermittelte Hepatotoxizität. Diese Ergebnisse wurden in weiteren Analysen im Wesentlichen bestätigt [303, 304]. In den Folgejahren gab es eine Reihe von zusätzlichen wichtigen Warnhinweisen. Idelalisib führte zu vermehrten Infektionen, weshalb die Therapie unter einer PJP-Prophylaxe und einem CMV-Monitoring erfolgen soll. Relevante Nebenwirkungen sind daneben auch die späte Colitis (typisch nach 6-8 Monaten), die frühzeitig erkannt und durch Therapieunterbrechung sowie gegebenenfalls lokale und systemische Glukosteroidgaben behandelt werden sollte, sowie die Pneumonitis und Hepatitis, für die ebenfalls spezifische Empfehlungen gelten (siehe Fachinformation Idelalisib).

11.2.2.1. Lenalidomid

11.10.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine Behandlung mit Rituximab und Lenalidomid kann vor allem bei Patienten erfolgen, die nach Chemoimmuntherapie refraktär oder nur kurz in Remission sind, und bei denen eine Therapie mit Idelalisib oder eine intensive Salvage-Therapie nicht möglich ist und bei denen kein experimenteller Ansatz in Studien zur Verfügung steht. <i>Cave: Off-label use Lenalidomid</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ low Nicht berichtet Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊖ moderate	Leonard 2015 [305] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Der Immunmodulator Lenalidomid ist in Europa bei Patienten mit Multiplem Myelom, MDS und dem Rezidiv eines Mantelzelllymphoms zugelassen und ist auch beim follikulären Lymphom in zahlreichen Phase-II und Phase-III-Studien getestet worden. In einer Serie mit ausgedehnt vorbehandelten Patienten (3 Vortherapien, 50 % refraktär) lag die Ansprechrates bei Patienten mit follikulärem Lymphom bei 27 % [306]. Die Dauer des Ansprechens war länger als 16 Monate [306]. In der Kombination mit Rituximab können die Therapieergebnisse verbessert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Ansprechrates von 53 % (20 % komplette Remissionen) auf 76 % (39 % komplette Remissionen) gesteigert. Die mediane Zeit bis zur Progression verdoppelte sich fast von 1,1 Jahre auf 2 Jahre [305]. In der AUGMENT-Studie wurde randomisiert Lenalidomid plus Rituximab versus Rituximab plus Placebo beim rezidierten follikulären Lymphom verglichen und hinsichtlich des primären Endpunktes PFS ein klarer Vorteil zugunsten von Lenalidomid/Rituximab beobachtet (HR 0,46; 95 % CI 0,34-0,62; p<0,001) [307]. Aus einer laufenden Phase-III Studie (MAGNIFY) wurden kürzlich weitere Effizienzdaten von 91 Patienten mit follikulärem Lymphom vorgelegt, die mit einer Lenalidomid und Rituximab Induktion und Erhaltung behandelt wurden. Hier zeigte sich ein Gesamtansprechen von 67 % mit 31 % kompletten Remissionen und ein 1-Jahres PFS von 66 %. Da gerade in der Gruppe der doppelt-refraktären Patienten das 1-Jahres PFS ebenfalls bei 66 % liegt, stellt Lenalidomid und Rituximab eine nicht zugelassene Therapieoption für Patienten dar, bei denen eine Idelalisibtherapie nicht durchführbar ist (z. B. relevante Darm- oder Lungenvorerkrankungen). Es gibt keine relevanten Studiendaten zum Einsatz von Lenalidomid nach Einsatz eines PI3K-Inhibitors [308].

11.2.2.2. Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 Antikörper

11.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Copanlisib, Duvelisib, Ibrutinib, Venetoclax und PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper sollten nicht außerhalb von klinischen Studien angewendet werden.
Ibrutinib ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ low	Bartlett 2018 [309], Gopal 2018 [310] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
PD-1 / PD-L1 interagierende Antikörper Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet Nicht berichtet	Lesokhin 2016 [311] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Copanlisib und Duvelisib

Neben Idelalisib wurden eine Reihe von anderen PI3K-Inhibitoren an Patienten mit follikulärem Lymphom getestet. Zu zwei Substanzen gibt es Daten aus größeren Phase-II-Studien: Copanlisib, ein intravenös applizierter Inhibitor der alpha und delta Untereinheit von PI3K und Duvelisib, welches die gamma und delta Untereinheit hemmt. Copanlisib zeigte in einer Studie mit 142 Patienten mit indolenten Lymphomen und 2 oder mehr Vortherapien eine Responderate von 59 % (einschließlich 12 % komplette Remissionen). Die Dauer der Response betrug 22,6 Monate. Im Unterschied zu Idelalisib sind die wesentlichen Nebenwirkungen Hyperglykämien (Grad 3-4: 40,1 %) und arterielle Hypertension (Grad 3-4: 22,5 %). Copanlisib wurde im Jahr 2017 von der FDA zur Behandlung von rezidierten und refraktären follikulären Lymphomen zugelassen, eine europäische Zulassung steht aus.

Duvelisib wurde an 129 doppelt-refraktären Patienten mit indolenten Lymphomen getestet und zeigte eine Response Rate von 46 % (komplette Remission 1 %). Die Dauer der Response betrug 9,9 Monate. Das Nebenwirkungsprofil ähnelt dem von Idelalisib (Diarrhoen ab Grad 3 in 15 % der Fälle). Bislang gibt es keine Zulassung für Duvelisib, ist jedoch in den USA beantragt (Stand 07/2018) [312, 313].

Ibrutinib

Der Bruton Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib ist für die Behandlung der CLL, des rezidierten Mantelzell-Lymphoms sowie des rezidierten Morbus Waldenström in Europa zugelassen. Beim follikulären Lymphom zeigte sich bei 110 Patienten mit im Median 3 Vortherapien und rezidiertem follikulärem Lymphom eine moderate Ansprechrates (OR 20,9 %, CR 10,9 %), das progressionsfreie Überleben lag bei 4,6 Monaten, die Dauer des Ansprechens betrug allerdings 19 Monate, 63 % der Patienten lebten noch nach 2 Jahren.

Möglicherweise ist die Kombination mit Rituximab effektiver. In einer Phase-II Studie wurden zwei verschiedene Kombinationen von Rituximab mit Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Patienten mit follikulären Lymphomen getestet. Die Response-Raten betrugen 75-85 % und das 1-Jahres PFS von 77-87 % je Arm. Daten über die Kombination von Rituximab und Ibrutinib in der Rezidivsituation sind bislang nicht bekannt.

Wesentliche Nebenwirkungen von Ibrutinib sind ein erhöhtes Blutungsrisiko, Infektneigung, Induktion von Vorhofflimmern und gastrointestinale Beschwerden [309, 310, 314].

Venetoclax

Venetoclax ist ein gegen das antiapoptotische Protein BCL2 wirksames Medikament aus der Klasse der BH3-Mimetika. Es ist in Deutschland zur Behandlung der rezidierten chronischen lymphatischen Leukämie mit 17p-Deletion oder TP53 Mutation zugelassen. Aufgrund der regelhaft vorkommenden t(14;18) mit subsequenter bcl-2 Überexpression ist die Rationale zum Einsatz beim follikulären Lymphom gegeben. Bei 29 Patienten mit rezidierten follikulären Lymphomen war in einer Phase-I Studie die Responderate 38 % und das mediane progressionsfreie Überleben 11 Monate. Auch hier wurden

verschiedene Kombinationstherapien getestet. In einer Studie mit Venetoclax, Rituximab und Bendamustin zeigte sich kein unerwartetes Toxizitätsprofil; es wurden Ansprechraten von 75 % (35 % komplette Remissionen) und eine Dauer der Response von 11 Monaten beobachtet. In der dreiarmligen CONTRALTO Studie (randomisierte Phase-II) wurden Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom entweder mit einer Standardtherapie mit Rituximab und Bendamustin, mit Rituximab und Venetoclax oder mit der Kombination aus allen drei Komponenten behandelt. Die Kombination aus Rituximab und Venetoclax zeigte eine Ansprechraten von 30 % und hatte damit keine höheren Responderaten als in der Monotherapie. Weiterhin zeigten sich im progressionsfreien Überleben keine signifikanten Unterschiede im PFS zwischen Rituximab und Bendamustin oder der Dreierkombination. Die Nebenwirkungen von Venetoclax bestehen insbesondere im Risiko einer frühen Tumorlyse sowie in der Folge von Zytopenien [315-317].

Checkpoint-Inhibitoren

Im Gegensatz zu anderen Lymphomentitäten ist ein Stellenwert für sogenannte Checkpoint-Inhibitoren beim follikulären Lymphom bisher nicht angezeigt. Analysen der Lymphomzellen und des Mikromilieus ergeben kein einheitliches Bild und auch die wenigen verfügbaren klinischen Daten ergeben nur ein vorläufiges Bild. Ein Ansprechen auf Nivolumab war bei 4/10 Patienten zu verzeichnen, wobei einige Remissionen langandauernd waren [311]. In Kombination mit Rituximab wurde Pembrolizumab bei Patienten mit follikulärem Lymphom eingesetzt, in einer früheren Analyse der Daten wurde eine Ansprechraten von 80 % beobachtet [311, 318].

11.3. Erhaltungstherapie

11.3.1. Rituximab

11.12.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Anti-CD20-Antikörper therapienaive Patienten sollten nach Ansprechen auf eine Rezidivtherapie (mit oder ohne Rituximab) eine Erhaltungstherapie mit Rituximab erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ high ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊖⊖ very low ⊕⊕⊕⊖ moderate	Vidal 2011 [319], Vidal 2017 [222] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab verlängert bei Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom, die im Rahmen ihrer initialen Therapie keinen anti-CD20-Antikörper bekommen haben, das progressionsfreie Überleben. Ferner gibt es Hinweise auf ein verlängertes Gesamtüberleben mit Rituximab-Erhaltung in dieser Situation.

Im Rahmen einer zweiarmligen, internationalen Phase-III-Studie, in der bei 465 Patienten mit rezidiviertem follikulärem Lymphom CHOP mit R-CHOP randomisiert verglichen wurde, erfolgte bei Erreichen einer partiellen oder einer kompletten Remission eine zweite Randomisierung zwischen Beobachtung und Rituximab 375 mg/m² alle drei Monate bis zu zwei Jahren [287]. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS nach der zweiten Randomisierung zu Gunsten der Rituximab-Erhaltungstherapie (Median 51,5 gegen 14,9 Monate, HR 0,40; p<0,001). Der Vorteil war sowohl nach CHOP als auch nach R-CHOP nachweisbar. In einer weiteren Analyse dieser Studie mit längerer Nachbeobachtungszeit von im Median sechs Jahren wurde das verbesserte PFS mit Rituximab bestätigt (Median 3,7 Jahre gegen 1,3 Jahre ohne Rituximab, HR 0,55; p<0,001) und es wurde ein Trend zu besserem Gesamtüberleben gezeigt [320]. Die Rituximab-Erhaltung war allerdings mit einer signifikant höheren Rate an Grad 3 und 4 Infektionen assoziiert (9,7 % vs 2,4 %; p=0,01).

In einer weiteren randomisierten Studie erhielten 151 Patienten mit erstdiagnostiziertem oder rezidiviertem/refraktärem follikulärem Lymphom, die nach vier wöchentlichen Rituximab-Gaben keinen Krankheitsprogress gezeigt hatten, randomisiert entweder Rituximab nach 3, 5, 7 und 9 Monaten oder keine weitere Therapie [321]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 35 Monaten hatten Patienten im Rituximab-Erhaltungsarm ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben: 12 Monate ohne weitere Behandlung gegen 23 Monate mit Rituximab; p=0,02.

Eine systematischen Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von 9 Studien wertete 2586 Patienten mit follikulärem Lymphom aus, die eine Rituximab-Erhaltungstherapie bekommen hatten [319]. Hier zeigte

sich ein verbessertes Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit rezidiertem follikulärem Lymphom (HR 0,72, 95 % CI 0,57-0,91). Auch bestätigte sich die erhöhte Rate an Grad 3 oder 4 Toxizitäten, insbesondere Infektionen (RR 1,67, 95 % CI 1,40-2,00). Eine neuere Meta-Analyse individueller Patientendaten verschiedener Studien kam hinsichtlich des OS zu einem ähnlichen Ergebnis in der Gruppe der Patienten mit Rituximab-Erhaltung nach zweiter Therapielinie (HR 0,70, 95 % CI 0,54-0,91) [222]. Der Effekt war dabei unabhängig davon, ob die Patienten in der Induktionstherapie des Rezidivs Rituximab erhalten hatten oder nicht.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Mit einem anti-CD20-Antikörper vorbehandelte Patienten, deren rezidiertes follikuläres Lymphom auf eine Therapie mit Rituximab (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) angesprochen hat, soll eine Erhaltungstherapie mit Rituximab angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Weniger klar ist die Rolle einer Rituximab-Erhaltung bei Patienten, die in vorherigen Therapielinien bereits einen anti-CD20-Antikörper erhalten haben, da es hierzu keine randomisierten Studien gibt. In Übertragung der Ergebnisse des Benefits einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie erscheint es ratsam, Patienten mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie zu behandeln. Nicht sinnvoll erscheint eine Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, deren Lymphom während der Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer Rituximab-Behandlung rezidiert ist.

11.3.2. Obinutuzumab

11.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten mit Rituximab-refraktärem follikulärem Lymphom sollten mit einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie behandelt werden, sofern das Lymphom im aktuellen Rezidiv auf eine Obinutuzumab-haltige Induktionstherapie angesprochen hat. <i>Cave: Zulassung von Obinutuzumab-Erhaltungstherapie im Rezidiv nur nach Therapie mit Bendamustin. Zulassung der Obinutuzumab-Erhaltungstherapie nur nach einer Bendamustin-Obinutuzumab Rezidiv-Induktionstherapie.</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ very low Nicht berichtet ⊕⊕⊕⊕ very low	Sehn 2016 [289] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Phase III-Studie erhielten Patienten mit rezidiertem indolentem Lymphom, deren Erkrankung nicht oder nicht ausreichend auf Rituximab angesprochen hatte (kein Ansprechen oder Progress während einer Rituximab-haltigen Therapie oder Progress binnen sechs Monaten nach letzter Rituximab-Dosis als Teil einer Induktions- oder Erhaltungstherapie), Bendamustin als Monotherapie oder Bendamustin in Kombination mit Obinutuzumab [289]. Bei Patienten, deren Lymphom auf Bendamustin/Obinutuzumab angesprochen hatte, folgte eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (1000 mg alle zwei Monate für bis zu zwei Jahre). 321 (ca. 80 %) der eingeschlossenen Patienten hatten ein follikuläres Lymphom. In der Gesamtgruppe zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,8 Monaten ein signifikant längeres PFS in der Bendamustin/Obinutuzumab-Gruppe (HR 0,57, 95 % CI 0,44-0,73; p<0,001) sowie ein signifikant verlängertes OS (HR 0,67, 95 % CI 0,47-0,96; p=0,027). Nebenwirkungen waren dabei häufiger in der Kombinationsgruppe (Grad 3-5 bei 72,5 % der

Bendamustin/Obinutuzumab behandelten Patienten und 65,5 % der Bendamustin-behandelten Patienten).

11.4. Strahlentherapie

11.15.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Rezidiven in den Stadien I und II kann eine Involved Site Radiotherapie erwogen werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Indikation zu einer Strahlentherapie im Rezidiv hängt im Wesentlichen vom Rezidivstadium und vom bisherigen Krankheitsverlauf ab. Kommt es nach kurativ intendierter Behandlung eines Patienten im limitierten Stadium zu einem Rezidiv außerhalb des Bestrahlungsgebiets und ohne dass sich hierdurch ein fortgeschrittenes Stadium ergibt, so kann eine erneute Strahlentherapie in Erwägung gezogen werden. War hierbei die initiale Therapie eine alleinige Lokaltherapie, so sollte eine Kombination aus lokaler Bestrahlung in Kombination mit Rituximab in Analogie zur Primärsituation erfolgen (off-label Behandlung). Die Bedeutung des rezidivfreien Intervalls für die Beurteilung einer kurativen Therapieindikation ist aus der Literatur nicht abzuleiten.

Bei lokalisierten Rezidiven in fortgeschrittenen Stadien kann eine lokale Strahlentherapie mit 2x2 Gy eine weitere systemische Behandlung hinauszögern [187, 253, 322-325].

11.5. Autologe Transplantation

Das Ziel der Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation zur Konsolidierung nach erfolgter Rezidivtherapie ist die Verbesserung der Remissionstiefe und damit der Krankheitskontrolle und ultimativ die Verlängerung des Gesamtüberlebens.

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation sollte ausgewählten Patienten mit frühem Progress der Erkrankung (innerhalb von zwei Jahren nach Immunchemotherapie) als Therapieoption angeboten werden.
	Starker Konsens

11.17.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die autologe Stammzelltransplantation kann ausgewählten Patienten mit rezidivierter Erkrankung als Therapieoption angeboten werden, wenn sich das Rezidiv nach mehr als 2 Jahren nach der Vortherapie entwickelt.
	Starker Konsens

Hintergrund

Zum Stellenwert der konsolidierenden ASZT beim rezidivierten follikulären Lymphom gibt es nur eine einzige randomisierte Studie [326]. Diese Studie wurde in der prä-Rituximab-Ära durchgeführt. Trotz der kleinen Fallzahl zeigte sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (55 % bzw. 58 % versus 26 % nach 2 Jahren) und des Gesamtüberlebens (77 % bzw. 71 % versus 46 % nach 4 Jahren) in den beiden ASZT-Armen (d.h. mit bzw. ohne in-vitro Purging), verglichen mit einer konventionellen Therapie.

Seit der Einführung anti-CD20-Antikörper-basierter Kombinationstherapien wurde der Stellenwert der ASZT im Rezidiv bislang ausschließlich retrospektiv untersucht [290, 327-331]. Die Aussagekraft dieser Analysen ist begrenzt, insbesondere weil ein relevanter „selection bias“ nicht ausgeschlossen werden kann. Somit wird der Stellenwert der ASZT im Rezidiv weiterhin kontrovers diskutiert.

Zusammenfassend und gestützt von einer Konsensusempfehlung der European Society for Blood and Marrow Transplantation [332] können folgende Aussagen getroffen werden:

- Je besser das Ansprechen auf die Rezidivtherapie, umso besser die Therapieergebnisse nach ASZT.

- Patienten mit Chemotherapie-resistenter Erkrankung profitieren nicht von einer ASZT.
- Es werden bessere Therapieergebnisse erzielt, wenn die ASZT im ersten Progress/Rezidiv durchgeführt wird, statt in späteren Rezidiven.
- Verglichen mit Patienten mit längerer Remissionsdauer nach Erstlinientherapie, profitieren besonders Patienten mit einem frühen Rezidiv oder Progress von einer ASZT.
- Als Richtwert kann ein Progress innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach einer Erstlinientherapie mit R-CHOP verwendet werden [290, 330, 333].
- Mit aktuellen Therapieprotokollen beträgt die therapieassoziierte Mortalität (d.h. innerhalb der ersten 100 Tage nach ASZT) weniger als 1 % [334].
- Langzeitbeobachtungen zeigen, dass es 10 Jahre nach ASZT nur noch sehr selten zu Rezidivereignissen kommt [335-338].

Patientenselektion

Nur ein Teil der Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung qualifiziert sich für dosisintensivierte Therapien. Es gibt keine strikten Entscheidungskriterien und die Indikation zur ASZT wird unter Berücksichtigung des Alters, des Allgemeinzustandes, der Begleiterkrankungen, der Organfunktionen und des Therapiewunsches des Patienten individuell gestellt.

Stammzellpräparat

Heutzutage werden überwiegend periphere Blutstammzellprodukte verwendet. Prinzipiell besteht bei autologen Stammzellpräparaten das Risiko einer Lymphomzellkontamination. Die Wirksamkeit von in-vitro oder in-vivo Purgungsverfahren konnte bislang nicht belegt werden [326, 334].

Hochdosisregime

Obwohl es keine in prospektiven Studien randomisiert geprüften Hochdosisregimes zur ASZT beim follikulären Lymphom gibt, werden in den meisten Kliniken das BEAM-Protokoll (BCNU/Carmustin, Etoposid, Ara-C/Cytarabin, Melphalan) oder die fraktionierte Ganzkörperbestrahlung (12 Gy) in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt [326, 332, 334, 339, 340]. In einer großen Registerstudie der EBMT konnte bislang kein Vorteil für die Hinzunahme von anti-CD20-Antikörpern (Rituximab oder Yttrium-Ibritumomab-Tiuxetan) zum BEAM-Protokoll festgestellt werden [341].

11.18.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit chemosensitivem Rezidiv kann nach konsolidierender autologer Stammzelltransplantation eine Erhaltungstherapie mit 4 Gaben Rituximab gegeben werden. <i>Cave: Off-label use Rituximab</i>
GRADE ⊕⊕⊕⊖ moderate ⊕⊕⊕⊖ moderate Nicht berichtet ⊕⊕⊖⊖ low	Pettengell 2013 [319] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Konsens

Hintergrund

In einer randomisierten Studie aus der Prä-Rituximab-Ära mit 280 Patienten mit chemosensitivem Rezidiv eines follikulären Lymphoms führte eine Erhaltungstherapie mit Rituximab (375 mg/m² im Abstand von 2 Monaten, insgesamt 4 Gaben) nach BEAM-basierter ASZT zu einer Halbierung des Rezidivrisikos in den ersten 2 Jahren, ohne erhöhte Rezidivrate in den Folgejahren. 10 Jahre nach ASZT betrug das Rezidivrisiko 38 % mit Erhaltungstherapie (95 % CI 30-46 %) gegenüber 60 % ohne Erhaltungstherapie (95 % CI 51-67 %; p=0,001) [338]. Weitere Studien zur Erhaltungstherapie nach ASZT existieren bislang nicht.

11.6. Allogene Transplantation

11.6.1. Grundlegendes zur allogenen Transplantation beim follikulären Lymphom

Die Wirksamkeit der allogenen Transplantation beim follikulären Lymphom basiert auf einem wirksamen Graft-versus-Lymphom-Effekt, der durch die Anti-Host-Aktivitäten der Spender-T-Zellen (Graft-versus-Lymphom-Effekt, GvL) vermittelt wird. Die Wirksamkeit des GvL-Prinzips zeigt sich durch:

- Verringerung der Rezidivrate über die Zeit bzw. Ausbleiben später Rezidive nach alloSZT, auch bei Verwendung Intensitäts-reduzierter Konditionierung (reduced-intensity conditioning, RIC). In nahezu allen retrospektiven Serien zur RIC alloSZT beim follikulären Lymphom mit längerer Nachbeobachtungszeit liegt das 5-Jahres-Rezidivrisiko unter 20 % [342-344] mit dem Hauptanteil an Rezidivereignissen innerhalb des ersten Jahres nach alloSZT und nur sehr wenigen jenseits der 3-Jahreslandmarke [342, 344-348]. In repräsentativen prospektiven Studien mit kürzerer Nachbeobachtung wird das 3-Jahresrezidivrisiko ebenfalls konstant unter 20 % angegeben [349-352]. Eine große Registeranalyse zur Wirksamkeit der alloSZT bei FL-Rezidiv nach autologer SZT konnte zeigen, dass die Remissionsdauern nach alloSZT die nach der vorausgegangenen autoSZT im Mittel um ein Vielfaches übersteigen [345]. Das follikuläre Lymphom dürfte damit die Lymphomentität mit der höchsten GvL-Sensitivität sein [343].
- Die chronische Graft-versus-host-Erkrankung (GvHD) als Ausdruck einer effektiven Anti-Rezipienten-Immunantwort ist mit einem verminderten Rezidivrisiko assoziiert [342, 343, 347, 353]. Demgegenüber sind die Rezidivraten bei Verwendung T-Zell-depletierter (immunologisch inerte) Transplantate erhöht [353, 354].
- Die Gabe von Donorlymphozyten (DLI) nach alloSZT ist beim follikulären Lymphom hoch wirksam [354, 355].

Das geringe Rezidivrisiko, das nur sehr seltene Vorkommen von Spätrezidiven und die fehlende Nachweisbarkeit von minimaler Resterkrankung nach alloSZT von Patienten mit follikulärem Lymphom sprechen dafür, dass es bei einem größeren Teil dieser Patienten tatsächlich zu einer kompletten Eradikation des follikulären Lymphoms gekommen sein könnte und somit kurative Effekte erzielt wurden.

Im Vergleich zu älteren Studien zur myeloablativen alloSZT hat sich die Verträglichkeit der alloSZT im Allgemeinen und beim follikulären Lymphom im Besonderen durch Verwendung von Konditionierungsstrategien mit RIC alloSZT deutlich verbessert. Auch bei Verwendung von modernen Transplantationsstrategien unter Verwendung von RIC ist jedoch von einer nicht rezidivbedingten kumulativen Mortalität (non-relapse mortality, NRM) zwischen 15 % und 35 % nach 2 Jahren nach Transplantation auszugehen [343-345, 347, 351, 353, 354]. Haupttodesursache ist die akute bzw. chronische GvHD.

Darüber hinaus führt die chronische GvHD im Kontext anderer Faktoren bei etwa einem Viertel der überlebenden transplantierten Patienten zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität [356].

11.6.2. Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom

11.19.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine allogene Stammzelltransplantation sollte insbesondere bei jüngeren Patienten im guten Allgemeinzustand bei Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation und / oder Chemotherapie-refraktärem Krankheitsverlauf eines follikulären Lymphoms in Betracht gezogen werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ low ⊕⊕⊕⊕ very low ⊕⊕⊕⊕ low	Robinson 2013 [342], Robinson 2016 [345], Laport 2016 [350] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Lebensqualität Sicherheit
	Starker Konsens

Hintergrund

Generell ist die alloSZT immer dann eine Therapieoption, wenn sie potenziell mit einer besseren Prognose assoziiert ist als alternative Behandlungsmaßnahmen, d.h. wenn die Reduktion des krankheitsspezifischen Risikos durch die Transplantation das mit ihr verbundene behandlungsbedingte Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko zumindest aufwiegt [357]. Dies bedeutet, dass die Indikationsstellung zur alloSZT außer durch die Biologie der Grunderkrankung immer auch durch transplantationspezifische Faktoren wie Alter und Komorbidität des Patienten sowie die Spenderkompatibilität determiniert wird.

Krankheitsspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Krankheitsrisikos beim follikulären Lymphom

In Abwesenheit validierter und standardisierter biologischer prognostischer Marker ist beim follikulären Lymphom die wesentliche prognostische Determinante das klinische Ansprechen bzw. die Remissionsdauer unter einer Standard-Erstlinientherapie (Chemoimmuntherapie mit anti-CD20-Antikörper-Erhaltung). Liegt diese unter 24 Monaten oder liegt eine primäre Refraktärität vor, ist von einer ungünstigen Prognose auszugehen (progression of disease within 24 months; POD24) [228, 348, 358]. Dies impliziert, dass der alloSZT kein Stellenwert in der Erstlinientherapie des follikulären Lymphoms zukommt. In der Zweitlinientherapie wird bei chemosensitiven Hochrisikopatienten (POD24) zunächst der autoSZT der Vorzug zu geben sein. Somit bliebe die alloSZT einerseits Patienten vorbehalten, die sich in der Rezidivsituation als Chemoimmuntherapie-refraktär erweisen und somit von einer autoSZT nicht längerfristig profitieren dürften [339, 348, 359], oder POD24-Patienten, bei denen eine Stammzellmobilisierung nicht möglich ist [348]. Andererseits stellt die alloSZT eine Option dar für Patienten, bei denen es zum Rezidiv nach einer autoSZT gekommen ist, insbesondere, wenn die Remissionsdauer nach autoSZT nur kurz war (<12 Monate) [332, 336, 359]. Schließlich ist die alloSZT zu erwägen bei solchen Patienten, bei denen es mit oder ohne vorausgegangene autoSZT nach multiplen Therapielinien zu einer zunehmenden Erschöpfung der hämatopoetischen Reserve gekommen ist, sodass chemotherapeutische Verfahren nicht mehr anwendbar sind oder der Übergang in ein therapieassoziiertes Myelodysplastisches Syndrom droht.

Patientenspezifische Kriterien

Determinanten des individuellen Transplantationsrisikos

Remissionsstatus bei Transplantation, Alter und Allgemeinzustand beeinflussen die Transplantations-assoziierte Mortalität der alloSZT beim follikulären Lymphom signifikant [344, 345, 347, 351]. Allerdings werden auch beim refraktären follikulären Lymphom 5-Jahres-Überlebensraten von 40 % oder mehr beobachtet [344, 347], sodass eine refraktäre Erkrankungssituation keine strikte Kontraindikation gegen eine alloSZT darstellt [359]. Ebenfalls bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind Begleiterkrankungen des Patienten [360] sowie die Spenderkompatibilität [361, 362], auch wenn hierfür keine follikuläre Lymphom-spezifischen Daten aus jüngerer Zeit vorliegen.

11.6.3. Methodik der allogenen Stammzelltransplantation beim follikulären Lymphom

11.20.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemosensitivem follikulärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung angewendet werden.

	Starker Konsens
--	------------------------

11.21.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit chemorefraktärem follikulärem Lymphom, die eine allogene Stammzelltransplantation erhalten, kann eine intensitätsreduzierte Konditionierung unter Einbeziehung einer Ganzkörperbestrahlung angewendet werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Konditionierungsintensität (myeloablativ vs reduzierte Intensität)

Obwohl das follikuläre Lymphom eine hochdosissensitive Erkrankung ist, ist die Verwendung myeloablativer Konditionierungsregimes (MAC) aufgrund von Patientenalter, Komorbidität und ggf. einer vorausgegangenen autoSZT oft problematisch. Auf der anderen Seite ist beim follikulären Lymphom ein wirksamer GvL-Effekt zu erwarten, der die Bedeutung der Konditionierungsintensität relativieren sollte. Durch die bisher größte internationale Registerstudie konnte diese Hypothese unlängst bestätigt werden, indem gezeigt wurde, dass RIC im Vergleich zu MAC mit signifikant geringerer NRM assoziiert war, welche sich in einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil übersetzte [344]. Im Gegensatz zu einer älteren Studie [346] wurde kein signifikanter Nachteil von RIC hinsichtlich der Rezidivinzidenz gesehen [344]. Dementsprechend sind alle jüngeren prospektiven Studien zur alloSZT beim follikulären Lymphom mit reduzierter Konditionierung durchgeführt worden [349-351, 363], sodass RIC zumindest bei sensibler Erkrankung als Standard angesehen werden kann [348].

Konditionierungsregime

Studien zum Vergleich verschiedener RIC-Strategien beim follikulären Lymphom existieren bisher kaum. Als in Phase-II-Studien und Kohortenanalysen geeignet haben sich Kombinationen von Fludarabin mit Alkylanzien bzw. reduzierter Ganzkörperbestrahlung (TBI) erwiesen und sollten daher bevorzugt werden. In einer retrospektiven Registeranalyse zum Vergleich von Fludarabin + Busulfan versus Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich sämtlicher untersuchter patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden [349]. Präliminäre Daten deuten auf eine mögliche Überlegenheit TBI-basierter Konditionierung hin, weshalb Autoren die Verwendung von TBI-Regimes zumindest bei refraktärer Krankheitssituation vorschlagen [347].

Spenderauswahl

11.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Als Spender sollten HLA-idente Familienspender bevorzugt werden und, im Falle von deren Nichtverfügbarkeit, HLA-idente (10/10) unverwandte Spender.
	Starker Konsens

Hintergrund

Während sich in älteren Analysen signifikante Nachteile hinsichtlich NRM und Gesamtüberleben zuungunsten gematchter unverwandter Spender im Vergleich zu HLA-identen Familienspender ergaben [364], ließ sich dieser negative Effekt in aktuellen Analysen nicht mehr nachweisen [344, 345]. Der wesentliche Grund hierfür dürfte in der Optimierung der HLA-Typisierungsmethodik und somit der Spenderauswahl liegen. Dennoch stellen HLA-idente Familienspender auch beim follikulären Lymphom weiterhin die erste Präferenz dar [365], gefolgt von HLA-identen (10/10) unverwandten Spendern [362]. Aktuelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass auch bei Patienten mit malignem Lymphom haploidente Spender bei Verwendung einer selektiven in-vivo T-Zell-Depletion mit Post-Transplantations-Cyclophosphamid der HLA-identen Familien- bzw. Fremdspendertransplantation vergleichbare Ergebnisse liefern [366-368]. Dennoch erscheint die bisher verfügbare Evidenz nicht ausreichend, um die Haplo-Transplantation als äquivalente Alternative zur HLA-identen Fremdspendertransplantation anzusehen. Demgegenüber ist eine Gewichtung von Haplo-Transplantation und HLA-kompatibler (9/10) Fremdspendertransplantation anhand der aktuellen Datenlage nicht möglich, sodass bei Nichtverfügbarkeit beim follikulären Lymphom beide Optionen in Frage kommen, sofern das Erkrankungsrisiko dies rechtfertigt.

Referenzen

- [187] Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58.
- [217] Taverna C, Martinelli G, Hitz F, Mingrone W, Pabst T, Cevreska L, et al. Rituximab maintenance for a maximum of 5 years after single-agent rituximab induction in follicular lymphoma: results of the randomized controlled phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* 2016;34:495-500.
- [222] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, et al. Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;76:216-225.
- [228] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
- [253] König L, Hörner-Rieber J, Bernhardt D, Hommertgen A, Rieken S, Debus J, et al. Response rates and recurrence patterns after low-dose radiotherapy with 4 Gy in patients with low-grade lymphomas. *Strahlenther Onkol* 2018;194:454-461.
- [271] Sarkozy C, Trneny M, Xerri L, Wickham N, Feugier P, Leppa S, et al. Risk factors and outcomes for patients with follicular lymphoma who had histologic transformation after response to first-line immunochemotherapy in the PRIMA trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2575-2582.
- [281] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
- [287] van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006;108:3295-3301.
- [288] Radford J, Davies A, Cartron G, Morschhauser F, Salles G, Marcus R, et al. Obinutuzumab (GA101) plus CHOP or FC in relapsed/refractory follicular lymphoma: results of the GAUDI study (B021000). *Blood* 2013;122:1137-1143.
- [289] Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.
- [290] Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
- [291] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3383-3389.
- [292] Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, et al. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int J Hematol* 2015;101:554-562.
- [293] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1640-1646.
- [294] Morschhauser F, Mounier N, Sebban C, Brice P, Solal-Celigny P, Tilly H, et al. Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumorburden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Cancer* 2010;116:4299-4308.
- [295] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:3064-3071.
- [296] Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, et al. Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of retreatment. *J Clin Oncol* 2000;18:3135-3143.

- [297] Sehn LH, Goy A, Offner FC, Martinelli G, Dolores Caballero M, Gadeberg O, et al. Randomized phase II trial comparing obinutuzumab (GA101) with rituximab in patients with relapsed CD20+ indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: final analysis of the GAUSS study. *J Clin Oncol* 2015;33:3467-3474.
- [298] Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kurosawa M, Nagai H, Hiraoka A, et al. Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study. *Cancer Sci* 2011;102:1698-1705.
- [299] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
- [300] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [301] Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R, et al. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-2463.
- [302] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [303] Eyre TA, Osborne WL, Gallop-Evans E, Ardeshta KM, Kassam S, Sadullah S, et al. Results of a multicentre UK-wide compassionate use programme evaluating the efficacy of idelalisib monotherapy in relapsed, refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2018;181:555-559.
- [304] Salles G, Schuster SJ, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Viardot A, Blum KA, et al. Efficacy and safety of idelalisib in patients with relapsed, rituximab- and alkylating agent-refractory follicular lymphoma: a subgroup analysis of a phase 2 study. *Haematologica* 2017;102:e156-e159.
- [305] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, Pitcher BN, Bartlett NL, Blum KA, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.
- [306] Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, Reeder C, Cole C, Justice G, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.
- [307] Leonard JP, Trněný M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
- [308] Andorsky DJ, Yacoub A, Melear JM, Coleman M, Kolibaba KS, Brooks HD, et al. Phase IIb randomized study of lenalidomide plus rituximab (R2) followed by maintenance in relapsed/refractory NHL: Analysis of patients with double-refractory or early relapsed follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 2017;35:suppl:7502.
- [309] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruwilla JG, Reeder CB, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 2018;131:182-190.
- [310] Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, Trotman J, Hess G, Hou JZ, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
- [311] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase IIb study. *J Clin Oncol* 2016;34:2698-2704.
- [312] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28:2169-2178.
- [313] Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, Ardeshta K, Tertreault S, Assouline S, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Hematological Oncology* 2017;35:69-70.
- [314] Fowler N, Nastoupil L, de Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen RW, et al. Ibrutinib combined with rituximab in treatment-naïve patients with follicular lymphoma: arm 1 + arm 2 results from a multicenter, open-label phase 2 study. *Blood* 2016;128:1804.
- [315] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:826-833.
- [316] Swinnen LJ, Flowers CR, Wang D, Reid E, Fowler N, Cordero J, et al. Venetoclax (VEN), bendamustine (B) and rituximab (R) in patients (PTS) with relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): final results of a phase I study. *Hematological Oncology* 2017;35:90.

- [317] Zinzani PL, Topp MS, Yuen SLS, Rusconi C, Fleury I, Pro B, et al. Phase 2 study of venetoclax plus rituximab or randomized ven plus bendamustine + rituximab (BR) versus BR in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim data. *Blood* 2016;128:617.
- [318] Nastoupil LJ, Westin J, Fowler NH, Fanale M, Samaniego F, Oki Y, et al. High response rates with pembrolizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: interim results of an open-label, phase II study. *Hematological Oncology* 2017;35:120-121.
- [319] Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, Dreyling MH, Ghielmini M, Schmitz SFH, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
- [320] van Oers MH, van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.
- [321] Ghielmini M, Schmitz SFH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.
- [322] Yahalom J. Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:262-268.
- [323] Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tsang R, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31.
- [324] Haas RLM, Poortmans P, de Jong D, Aleman BMP, Dewit LGH, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- [325] Schmidberger J, Hey-Koch S. Strahlentherapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen. *Der Onkologe* 2015;21:913-924.
- [326] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
- [327] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N, et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: a GELA study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-3620.
- [328] le Gouill S, De Guibert S, Planché L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naive and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica* 2011;96:1128-1135.
- [329] Evens AM, Vanderplas A, LaCasce AS, Crosby AL, Nademanee AP, Kaminski MS, et al. Stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsed/refractory after prior rituximab: a comprehensive analysis from the NCCN lymphoma outcomes project. *Cancer* 2013;119:3662-3671.
- [330] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [331] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, Yáñez L, Novelli S, Hernández MT, et al. Progression-free survival at 2 years post-autologous transplant: a surrogate end point for overall survival in follicular lymphoma. *Cancer Med* 2017;6:2766-2774.
- [332] Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, López-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013;98:1014-1021.
- [333] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
- [334] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:1624-1630.
- [335] Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007;25:2554-2559.
- [336] Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Süssmich S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:722-728.
- [337] Metzner B, Pott C, Müller TH, Gebauer W, Casper J, Kraemer D, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013;24:1609-1615.

- [338] Pettengell R, Uddin R, Boumendil A, Robinson SP, Smith G, Hawkins T, et al. Durable benefit of rituximab maintenance post-autograft in patients with relapsed follicular lymphoma: 12-year follow-up of the EBMT Lymphoma Working Party LYM1 trial. *Hematological Oncology* 2017;35:32-33.
- [339] Montoto S, Canals C, Rohatiner AZS, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia* 2007;21:2324-2331.
- [340] El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Bouabdallah R, Thomson K, Mohty M, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Ann Oncol* 2014;25:2224-2229.
- [341] Bento L, Boumendil A, Finel H, Le Gouill S, Amorim S, Monjanel H, et al. Radioimmunotherapy-augmented BEAM chemotherapy vs BEAM alone as the high-dose regimen for autologous stem cell transplantation (ASCT) in relapsed follicular lymphoma (FL): a retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party Bone Marrow Transplant 2017;52:1120-1125.
- [342] Robinson SP, Canals C, Luang JJ, Tilly H, Crawley C, Cahn JY, et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT Bone Marrow Transplant 2013;48:1409-1414.
- [343] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1746-1753.
- [344] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, Carreras J, Fenske T, Finel H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
- [345] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Schouten H, Ehninger G, Maertens J, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016;27:1088-1094.
- [346] Hari P, Carreras J, Zhang MJ, Gale RP, Bolwell BJ, Bredeson CN, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:236-245.
- [347] Heinzlmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:654-662.
- [348] Hamadani M, Horowitz MM. Allogeneic transplantation for follicular lymphoma: does one size fit all? *J Oncol Pract* 2017;13:798-806.
- [349] Epperla N, Ahn KW, Armand P, Jaglowski S, Ahmed S, Kenkre VP, et al. Fludarabine and busulfan versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as reduced-intensity conditioning for allogeneic transplantation in follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:78-85.
- [350] Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, et al. Reduced-intensity conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and high-dose rituximab for allogeneic hematopoietic cell transplantation for follicular lymphoma: a phase two multicenter trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1440-1448.
- [351] Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007;21:2316-2323.
- [352] Rezvani AR, Storer B, Maris M, Sorrow ML, Agura E, Maziarz RT, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:211-217.
- [353] Delgado J, Canals C, Attal M, Thomson K, Campos A, Martino R, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia* 2011;25:551-555.
- [354] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:3695-3700.
- [355] Mandigers CM, Raemaekers JMM, Schattenberg AVMB, Roovers EA, Bogman MJJT, van der Maazen RWM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T-cell-depleted marrow grafts for patients with poor-risk relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Haematol* 1998;100:198-206.
- [356] Pidala J, Anasetti C, Jim J. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009;114:7-19.

- [357] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:579-590.
- [358] Kahl BS. Follicular lymphoma: are we ready for a risk-adapted approach? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:358-364.
- [359] Sureda A, Bader P, Cesaro S, Dreger P, Duarte RF, Dufour C, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1037-1056.
- [361] McClune BL, Ahn KW, Wang HL, Antin JH, Artz AS, Cahn JY, et al. Allotransplantation for patients age ≥40 years with non-Hodgkin lymphoma: encouraging progression-free survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:960-968.
- [362] Müller CR, Mytilineos J, Ottinger H, Arnold R, Bader P, Beelen D, et al. Deutscher Konsensus 2013 zur immungenetischen Spenderauswahl für die allogene Stammzelltransplantation. Available from: <http://www.dag-kbt.de>.
- [363] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, Kahl BS, Goodman SA, Horowitz MM, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1051-1057.
- [364] Burchert A, Müller MC, Kostrewa P, Erben P, Bostel T, Liebler S, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1429-1435.
- [365] Howard CA, Fernandez-Vina MA, Appelbaum FR, Confer DL, Devine SM, Horowitz MM, et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:4-7.
- [366] Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjane A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127:938-947.
- [367] Dietrich S, Finel H, Martinez C, Tischer J, Blaise D, Chevallier P, et al. Post-transplant cyclophosphamide-based haplo-identical transplantation as alternative to matched sibling or unrelated donor transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a registry study by the European society for blood and marrow transplantation. *Leukemia* 2016;30:2086-2089.
- [368] Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors versus HLA-matched sibling donors: a center for international blood and marrow transplant research analysis. *J Clin Oncol* 2016;34:3141-3149.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022 [3].

B-Cell Lymphomas, Vers. 05.2022

Zielsetzung

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN® Guidelines) were developed [...] with the aim to provide recommendations for diagnostic workup, treatment, and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL [...].

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund der Darstellung von Behandlungsmethoden differenziert nach Therapielinie (Zweit-, Dritt- und weitere Folgelinie) wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; (→ NCCN Guidelines Panel Disclosures)
- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext¹;
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

LoE/GoR

Tabelle 1: NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^c	
SECOND-LINE THERAPY^f Preferred regimens (in alphabetical order) • Bendamustine^{h,i} + obinutuzumabtm or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine) • CHOP + obinutuzumabtm or rituximab • CVP + obinutuzumabtm or rituximab • Lenalidomide + rituximab Other recommended regimens (in alphabetical order) • Ibritumomab tiuxetan^g • Lenalidomide (if not a candidate for anti-CD20 monoclonal antibody therapy) • Lenalidomide + obinutuzumab • Obinutuzumab • Rituximab • See Second-line Therapy for DLBCL (BCEL-C 2 of 6) without regard to transplantabilityⁿ	
SECOND-LINE THERAPY FOR ELDERLY OR INFIRM (if none of the therapies is expected to be tolerable in the opinion of treating physician) Preferred regimen • Rituximab (375 mg/m² weekly for 4 doses) Other recommended regimens • Chlorambucil ± rituximab • Cyclophosphamide ± rituximab • Tazemetostat (EZH2 wild type or unknown relapsed/refractory disease in patients who have no satisfactory alternative treatment options) • Ibritumomab tiuxetan^g (category 2B)	
SECOND-LINE CONSOLIDATION OR EXTENDED DOSING (optional) Preferred regimens • Rituximab maintenance 375 mg/m² one dose every 12 weeks for 2 years (category 1) • Obinutuzumab maintenance for rituximab-refractory disease (1 g every 8 weeks for total of 12 doses) Other recommended regimens • High-dose therapy with autologous stem cell rescue • Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases^o	
Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B) See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)	See Third-Line and Subsequent Therapy (FOLL-B 3 of 5) See Footnotes on FOLL-B 3 of 5

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet (last updated: September 21, 2021).

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^c

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY^p

- PI3K inhibitors (in alphabetical order)
 - ▶ Copanlisib^q
- EZH2 inhibitor
 - ▶ Tazemetostat
 - ◊ EZH2 mutation positive
 - ◊ EZH2 wild type or unknown relapsed/refractory disease in patients who have no satisfactory alternative treatment options
- Anti CD-19 CAR T-cell Therapy^r
 - ▶ Axicabtagene ciloleucel
 - ▶ Tisagenlecleucel

^a See references for regimens on [FOLL-B 4 of 5](#) and [FOLL-B 5 of 5](#).

^c Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibrutinib.

^g Selection of patients requires adequate marrow cellularity >15% and <25% involvement of lymphoma in bone marrow, and platelets >100,000. In patients with prior autologous stem cell rescue, referral to a tertiary care center is highly recommended for ibrutinib. If ibrutinib is considered, bilateral cores are recommended and the pathologist should provide the percent of overall cellular elements and the percent of cellular elements involved in the marrow. As of 2010, updates suggest a trend towards an increased risk of MDS with RIT. Cytogenetics/FISH assessment for MDS markers is recommended for patients receiving RIT.

^j Generally, a first-line regimen is not repeated.

^k Prophylaxis for PJP and VZV should be administered; see [NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections](#).

^l In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection.

^m The clinical trial evaluating this regimen included obinutuzumab maintenance.

The use without maintenance was an extrapolation of the data. Obinutuzumab is preferred in patients with rituximab refractory disease, which includes disease progressing on or within 6 months of prior rituximab therapy.

ⁿ Brentuximab vedotin and ibrutinib are not options for second-line therapy for follicular lymphoma.

^o Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

^p Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens ([FOLL-B 2 of 5](#)) that were not previously used.

^q See [Special Considerations for the Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

^r See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).

Referenzen

Second-line and Subsequent Therapy

Bendamustine + obinutuzumab

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

Copanlisib

Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol* 2020;95:362-371.

Lenalidomide ± rituximab

Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33:3635-3640.

Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.

Ibrutinib + rituximab

Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibrutinib plus rituximab radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:3262-3269.

Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibrutinib plus rituximab radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2453-2463.

Lenalidomide + obinutuzumab

Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437.

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS

Rituximab

McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.

Ghielmini M, Schmitz SH, Cogliatti SB, et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004;103:4416-4423.

Tazemetostat

Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442.

CAR T-Cell Therapy

Axicabtagene ciloleucel

Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103.

Neelapu SS, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Long-term follow-up analysis of ZUMA-5: A phase 2 study of axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) in patients with relapsed/refractory (R/R) indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL) [abstract]. *Blood* 2021;138:Abstract 93.

Tisagenlecleucel

Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325-332.

Second-line Consolidation or Extended Dosing

Rituximab maintenance

van Oers MHJ, Van Glabbeke M, Giurgea L, et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-hodgkin's lymphoma: Long-term outcome of the EORTC 20981 Phase III randomized Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2010;28:2853-2858.

Obinutuzumab maintenance for rituximab refractory disease

Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1081-1093.

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [4].

NICE Guideline

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung/Fragestellung

Is autologous transplantation, allogeneic transplantation or no transplantation the most effective treatment for people with follicular lymphoma at various time points?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

The Cochrane Library

- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards
- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databased used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards

For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the tradeoff between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Sonstige methodische Anmerkungen

Surveillance report 2021: Update zu HIV-Testing

Empfehlungen

Rituximab, within its marketing authorisation, in combination with chemotherapy, is recommended as an option for the induction of remission in people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma.

Rituximab monotherapy as maintenance therapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma in remission induced with chemotherapy with or without rituximab.

Rituximab monotherapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma, when all alternative treatment options have been exhausted (that is, if there is resistance to or intolerance of chemotherapy).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2022) am 12.12.2022

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	{OR #1-#5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	{OR #7-#8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	{OR #6, #9-#11}
13	#12 with Cochrane Library publication date from Dec 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	lymphoma, large b-cell, diffuse[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
4	DLBCL[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
7	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
8	#6 OR #7
9	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])

#	Suchfrage
10	THRBC[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
13	((#12) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	lymphoma, large b-cell, diffuse[mh]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
4	DLBCL[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
7	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
8	#6 OR #7
9	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
10	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*)
11	#5 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
13	((#12) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.12.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*

- *National Cancer Institute (NCI)*
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLm_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
3. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.12.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 12.12.2022]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2022-B-342

Verfasser	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
Datum der Erstellung	22. Februar 2023

Indikation
Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem / refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Das follikuläre Lymphom ist das häufigste indolente Lymphom. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Auch im Rezidiv nach drei oder mehr systemischen Therapie besteht eine Behandlungsindikation erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Die Wahl des Therapieschemas erfolgt nach ärztlicher Maßgabe in Abhängigkeit von den vorhergehenden Therapien, der Dauer der vorherigen Remission, der Verträglichkeit und Komorbiditäten.
Stand des Wissens
Das follikuläre Lymphom gehört zu den indolenten Lymphomen [1]. In der aktuellen WHO-Klassifikation (2022) werden unterschieden: - klassisches follikuläres Lymphom (cFL), ca. 85%, - follikuläres großzelliges Lymphom (FLBL) und - follikuläres Lymphom mit ungewöhnlichen Merkmalen (uFL). Die Graduierung (FL Grad 1 - 3a, 3b) wird nicht mehr empfohlen. Das follikuläre Lymphom macht in unseren Breiten 20–35% aller neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einem Non-Hodgkin-Lymphom aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren mit einer breiten Altersspanne. Bei etwa 90% der Pat. ist eine balancierte Translokation zwischen dem Immunoglobulin-Schwerketten-Gen auf Chromosom 14 und dem bcl-2 Gen auf

Kommentiert [MH1]: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms Joseph D. Khoury , Eric Solary , Oussama Abla et al . Leukemia; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>

Chromosom 18 nachweisbar. Die t(14;18)(q32;q21) führt zur Überexpression des intakten BCL-2 Proteins und konsekutiv zur Hemmung der Apoptose. Follikuläre Lymphome werden zu über 80% in fortgeschrittenen Stadien (Stadium III/IV) diagnostiziert.

Das klinische Bild ist geprägt von einer langsam progredienten Lymphadenopathie. Sie kann über längere Zeit ohne weitere klinische Symptomatik bestehen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel, Überlebenszeiten reichen von einigen Jahren bei Pat. mit aggressiven Verläufen bis über zwei Jahrzehnte.

Vor Einleitung einer Therapie im Rezidiv ist eine erneute Lymphknotenexstirpation oder -biopsie zur Histologiegewinnung anzustreben, um eine sekundäre Transformation in ein aggressives Lymphom auszuschließen. Mittels PET kann vorher die Läsion mit der höchsten Anreicherung (SUV – Standard Uptake Value) identifiziert werden. Das Transformationsrisiko liegt bei etwa 3% pro Jahr.

Auch im Rezidiv besteht eine Therapieindikation in der Regel erst beim Auftreten krankheitsassoziierter Symptome. Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie. Die aktuellen Leitlinien empfehlen [2, 3]:

- Bei Pat. mit Rezidiv oder Refraktärität nach einer oder mehreren Vortherapien führte die Kombination von Lenalidomid mit Rituximab gegenüber einer Rituximab-Monotherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,40; Median 20 Monate). Ein möglicher, positiver Einfluss von Lenalidomid/Rituximab auf die Gesamtüberlebenszeit ist nicht abschließend beurteilbar [4].
- Bei Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist der Phosphoinositid-3-kinase (PI3K) - Inhibitor Idelalisib als Monotherapie zugelassen. In einer Phase-II-Studie konnte bei Pat. mit follikulärem Lymphom, die gegen eine vorherige Therapie mit Rituximab und Alkylanzien refraktär waren, mit Idelalisib eine Ansprechrate von 56% erzielt werden [5]. Die Pat. sprachen rasch nach einem Median von 1,9 Monaten an. Aufgrund erhöhter Mortalität durch opportunistische Infektionen unter einer Kombinationstherapie wird empfohlen, bei allen mit Idelalisib behandelten Pat. regelmäßig klinische und Laboruntersuchungen auf eine Infektion mit dem Cytomegalievirus (CMV) durchzuführen und bei Verdacht auf eine Infektion oder Virämie die Behandlung mit Idelalisib abubrechen. Zudem sollte bei allen Pat. eine Prophylaxe gegen eine Pneumocystis – jirovecii – Pneumonie erfolgen.
- Bei FL-Pat., die auf zwei vorherige Behandlungen nicht angesprochen haben, ist zudem seit kurzem der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab zugelassen, der in einer einarmigen Phase II Studie ein Gesamtansprechen von 80% und eine Rate kompletter Remissionen von 60% erreichte [6]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug in dieser Studie 17,9 Monate. In derselben Indikation ist das CAR-T Zellprodukt Tisagenlecleucel kürzlich zugelassen worden. Es erzielte eine CR Rate von 69% bei einem Gesamtansprechen von 86%, das mediane PFS betrug 29,5 Monate [7].

Nach drei vorhergehenden Therapien ist zudem das CAR-T Zellprodukt Axicabtagen Ciloleucel für FL-Pat. zugelassen. In dieser Patientenpopulation erzielte das Produkt bei 79% der Pat. eine Rate kompletter Remissionen (CR) bei einem Gesamtansprechen von 94%. Das mediane PFS wurde bei 39,6 Monaten erreicht [8].

- Eine allogene Transplantation spielt beim rezidierten follikulären Lymphom nur eine nachgeordnete Rolle, ist aber eine Option.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Unterschiedliche Therapieoptionen sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Khoury JD, Solary E, Abla O et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms. Leukemia; <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>
2. Buske C et al.: Follikuläres Lymphom, März 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/follikulaeres-lymphom>
3. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom. Stand Juni 2020. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf
4. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al.: AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 37:1188-1199, 2019. DOI: [10.1200/JCO.19.00010](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00010)
5. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S et al.: PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 370:1008-1018, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1314583](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1314583)
6. Budde LE, Sehn LH, Matasar M et al.: Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 23:1055-1065, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00335-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7)
7. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M et al.: Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 38:325-332, 2022. DOI: [10.1038/s41591-021-01622-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01622-0)
8. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR et al.: Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 23:91-103, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00591-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00591-X)
9. Montoto S, Corradini P, Dreyling M et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. Haematologica 98: 1014-1021, 2013. DOI: [10.3324/haematol.2013.084723](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.084723)