

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):

Lisocabtagen maraleucel

Vom 6. April 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	31
4.	Verfahrensablauf	31
5.	Beschluss	33
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	43
B.	Bewertungsverfahren.....	50
1.	Bewertungsgrundlagen	50
2.	Bewertungsentscheidung	50
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
2.2	Nutzenbewertung	50
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	51
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	52
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	57
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	58
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	58
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	60
5.1	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	60

5.2	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	105
5.3	Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH.....	111
5.4	Stellungnahme Roche Pharma AG.....	116
5.5	Stellungnahme Galapagos Biopharma Germany GmbH.....	122
5.6	Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	139
5.7	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	151
5.8	Stellungnahme Gilead Sciences GmbH	159
5.9	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	164
5.10	Stellungnahme DAG-HSZT / DGHO / GLA.....	171
D.	Anlagen	191
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	191
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	208

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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Lisocabtagen maraleucel am 1. September 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 23. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung wurde am 16. Januar 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 Lisocabtagen maraleucel 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 Lisocabtagen maraleucel nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) gemäß Fachinformation

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 06.04.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid),
- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen),
- Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt),
- Monotherapie Pixantron,
- Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B),
- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL und FL3B),
- Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Personen mit DLBCL und PMBCL),
- Bestrahlung,
- Stammzelltransplantation (autolog oder allogene),

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- oder Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B die Wirkstoffe Bleomycin, Carmustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Loncastuximab Tesirine, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Polatuzumab Vedotin, Prednisolon, Prednison, Tafasitamab, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Rituximab, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel zur Verfügung.

Die aufgeführten Arzneimittel weisen dabei zum Teil eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphome“ auf. Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken das vorliegende Anwendungsgebiet nicht vollständig ab.

zu 2. Grundsätzlich kommt im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

- Axicabtagen-Ciloleucel – Beschluss vom 3. November 2022

- Tafasitamab - Beschluss vom 3. März 2022
- Tisagenlecleucel – Beschluss vom 17. September 2020
- Polatuzumab Vedotin – Beschluss vom 20. August 2020
- Pixantron – Beschluss vom 16. Mai 2013

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 16. Januar 2020: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung aufweisen; b) Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)
- Anlage I: Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie 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.

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.

In der vorliegenden limitierten Evidenz werden verschiedene Therapieoptionen zur Behandlung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation genannt. Diesbezüglich bezieht sich die vorliegende Patientenpopulation allgemein auf Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung der Patientinnen und Patienten für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, im Rahmen der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Patientenpopulation sowohl Therapieoptionen mit einem potentiell kurativen Therapieansatz als auch Therapieoptionen, welche im Rahmen eines palliativen Therapiekonzeptes eingesetzt werden, zu berücksichtigen.

Basierend auf den vorliegenden Leitlinien und der schriftlichen Äußerung der Fachgesellschaften lässt sich für die vorliegende heterogene Patientenpopulation kein Standard definieren. Die Wahl der Therapie erfolgt unter Berücksichtigung von individuellen Faktoren wie der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Für Patientinnen und Patienten, welche einer intensiven Therapie zugeführt werden können, werden in den Leitlinien maßgeblich CAR-T-Zelltherapien und die Stammzelltransplantation genannt.

Für die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 3. November 2022) und Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) wurde jeweils im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. Die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel ist bis zum 1. September 2023 befristet.

Vom vorliegenden Anwendungsgebiet sind zudem auch Patientinnen und Patienten umfasst, welche aufgrund ihres Krankheitsverlaufes oder Allgemeinzustandes nicht mit einer intensiven Therapie behandelt werden können. Für diese Patientinnen und Patienten werden in den Leitlinien verschiedene Therapieoptionen aufgeführt.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt.

Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Der Wirkstoff Pixantron besitzt eine explizite Zulassung für die Behandlungssituation des mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Mit Beschluss des G-BA vom 16. Mai 2013 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Pixantron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Pixantron wird in der schriftlichen Äußerung der DGHO als Therapieoption für die Behandlung mehrfach rezidivierter, aggressiver B-Zell-Lymphome genannt.

Rituximab ist als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV zugelassen.

In den Leitlinien werden verschiedene Kombinationen aus Rituximab und Chemotherapien (Doxorubicin + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin;

Bendamustin, Cyclophosphamid + Etoposid + Prednison + Procarbazin; CEOP; dosisadjustiertes EPOCH, Dexamethason + Cisplatin + Cytarabin; Dexamethason + Cytarabin + Oxaliplatin; Dosis-intensivierte Cyclophosphamid + Etoposid + Cisplatin; Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin; Gemcitabin + Oxaliplatin; Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin bzw. Carboplatin; Gemcitabin + Vinorelbin, Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; Methotrexat + Etoposid + Cisplatin; MINE; Prednisolon + Etoposid + Procarbazin + Cyclophosphamid) empfohlen.

Einzelne Bestandteile der in den Leitlinien empfohlenen Kombinationschemotherapien sind für die vorliegende Behandlungssituation jedoch nicht explizit zugelassen: Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin, Oxaliplatin, Procarbazin und Vinorelbin. Darüber hinaus sind die Wirkstoffe Bendamustin, Chlorambucil und Lenalidomid für die vorliegende Indikation nicht zugelassen.

Des Weiteren werden in Leitlinien verschiedene zielgerichtete Substanzen für spezifische Subgruppen der vorliegenden Patientenpopulation (z.B. Brentuximab Vedotin für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CD30+ DLBCL; Ibrutinib für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL) angeführt, die jedoch keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen.

Darüber hinaus wird in den vorliegenden Leitlinien für geeignete Personen eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation empfohlen.

Für ausgewählte Patientinnen und Patienten, einschließlich solcher mit progredienter Erkrankung nach einer Stammzelltransplantation oder einer CAR-T-Zell-Therapie, wird in Leitlinien Selinexor als Behandlungsoption angeführt. Selinexor ist für die vorliegende Indikation jedoch nicht zugelassen.

Zudem kann für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, welches sowohl Patientinnen und Patienten umfasst, die für einen potentiell kurativen Therapieansatz infrage kommen, als auch Patientinnen und Patienten, bei denen ein palliativer Therapieansatz vorliegt, auch die Durchführung einer Best-Supportive-Care im Rahmen einer patientenindividuellen Therapieentscheidung eine Behandlungsalternative darstellen. Als Best-Supportive-Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Es ist eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln festzustellen.

Im vorliegenden Fall kommen die voranstehend genannten, in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimittel, die keine oder keine explizite Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen als im engeren Sinne zweckmäßige Vergleichstherapie im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht und sollen demzufolge nach den Ausführungen des BSG (Urteil vom 22.02.2023, Az.: B 3 KR 14/21 R) nicht als Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

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 wurden zusätzlich zu den oben aufgeführten Therapieoptionen auch die folgenden Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Evidenz und der Versorgungssituation als geeignete Komparatoren erachtet:

- *ASHAP (Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin),*
- *Bendamustin,*
- *CEPP (Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazin),*
- *DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin),*
- *DHAX (Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin),*
- *DICEP (Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin),*
- *ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin),*
- *GemOx (Gemcitabin, Oxaliplatin),*
- *GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin),*
- *Gemcitabin + Vinorelbin,*
- *ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid),*
- *Lenalidomid (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL),*
- *MEP (Methotrexat, Etoposid, Cisplatin),*
- *PEPC (Prednisolon, Etoposid, Procarbazin, Cyclophosphamid),*
jeweils mit oder ohne Rituximab;
- *Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patienten mit CD30+ DLBCL),*
- *Monotherapie Chlorambucil,*
- *Monotherapie Etoposid,*
- *Gemcitabin + Rituximab,*
- *Monotherapie Ibrutinib (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL).*

Mit dem vorliegenden Beschluss werden diese im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Therapieoptionen aus der Auswahl patientenindividueller Therapieoptionen entfernt.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023, Az.: D 3 KR 14/21 R, geboten, da dieses die Benennung von Arzneimitteln im Off-Label-Use als zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich für unzulässig erachtet, wenn diese nicht im engeren Sinne den Zweckmäßigkeitsanforderungen im Sinne des § 2 Absatz 1 S. 3, § 12 SGB V entspricht.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vorgelegten Auswertungen zu der in der Studie NDS-NHL-001 eingesetzten Komparatoren nur noch zum Teil der vorliegend bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen. 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 Lisocabtagen maraleucel wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel hat der pharmazeutische Unternehmer Daten aus den einarmigen Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD, welche die Sicherheit und Effektivität von Lisocabtagen maraleucel bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem Non-Hodgkin-Lymphom untersuchen, vorgelegt.

Zudem präsentiert der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator mit Daten aus einzelnen Armen der retrospektiven Studie NDS-NHL-001 sowie aus den einarmigen Studien ZUMA-1 und JULIET.

Studien zu Lisocabtagen maraleucel

TRANSCEND-NHL-001

Bei der Studie TRANSCEND-NHL-001 handelt es sich um eine einarmige Phase I/II-Kohortenstudie zur Untersuchung von Lisocabtagen maraleucel bei Patientinnen und Patienten mit Mantelzelllymphom sowie mit DLBCL. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die DLBCL-Kohorte betrachtet, in welche insgesamt 345 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

Die Studie wird seit Januar 2016 an 14 Zentren in den USA durchgeführt und ist aktuell noch laufend.

In die Studie TRANSCEND-NHL-001 wurden Erwachsene mit DLBCL, PMBCL oder FL3B eingeschlossen, die eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung entweder nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines Anthrazyklins und Rituximab (oder eines anderen CD20-Wirkstoffs), oder nach einer autologen Stammzelltransplantation aufwiesen.

Die Studienbehandlung umfasste die Leukapherese zur Entnahme der peripheren mononukleären Blutzellen, welche innerhalb von 2 Wochen nach Studieneinschluss erfolgte. Gemäß Studienplanung sollte die anschließende Infusion mit Lisocabtagen maraleucel innerhalb von 4 Wochen nach der Leukapherese erfolgen, tatsächlich betrug die mediane Zeit zwischen Leukapherese und Infusion 37 Tage. Innerhalb dieser Zeit konnten die Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie erhalten. Vor der Verabreichung der Lisocabtagen-maraleucel-Infusion erhielten die Patientinnen und Patienten eine Prämedikation aus Paracetamol und Diphenhydramin.

Primäre Endpunkte der Studie TRANSCEND-NHL-001 waren die Gesamtansprechrate (ORR), die Wahrscheinlichkeit der dosislimitierenden Toxizität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Nachbeobachtungsdauer betrug 24 Monate nach der Lisocabtagen-maraleucel-Infusion.

Für die Studie TRANSCEND-NHL-001 liegen der primäre Datenschnitt vom 12. April 2019, der zulassungsrelevante Datenschnitt vom 12. August 2019 sowie die im Zulassungsverfahren nachgereichten Datenschnitte vom 19. Juni 2020 und vom 4. Januar 2021 vor. Im Dossier stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 12. August 2019 sowie vom 4. Januar 2021 dar. Für die indirekten Vergleiche zieht er zum Teil auch auf früheren Datenschnitten basierende Auswertungen heran.

TRANSCEND WORLD

Die Studie TRANSCEND WORLD ist eine einarmige Phase II-Studie zu Lisocabatgen maraleucel bei Erwachsenen mit aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom, welche insgesamt 7 Kohorten umfasst. Für die Nutzenbewertung stellt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu den für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Kohorten 1 (N=44) und Kohorte 3 (N=14) dar, in welche Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem, nicht weiter spezifiziertem DLBCL (de novo oder transformiertes FL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL) oder FL3B eingeschlossen wurden.

Die Studie TRANSCEND WORLD wird seit Juni 2018 in 18 Zentren in Europa und zwei Zentren in Japan durchgeführt und ist aktuell noch laufend.

Die Studienbehandlung entsprach mit geringer Abweichung dem der Studie TRANSCEND-NHL-001. Abweichend von der Studie TRANSCEND-NHL-001 war die Zeit zwischen Leukapherese und Lisocabtagen maraleucel-Infusion, welche gemäß Studienplanung etwa 5 Wochen betragen sollte und tatsächlich im Median 42 Tage betrug.

Primärer Endpunkt der Studie war die ORR, sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs. Auch die Nachbeobachtungsdauer der Studie TRANSCEND WORLD betrug 24 Monate.

Der pharmazeutische Unternehmer legte für die Nutzenbewertung Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Tumoransprechen, Progressionsfreies Überleben (PFS) und zu UEs für die Intention-to-treat (ITT)-Population der Kohorten 1 und 3 zum 3. Datenschnitt vom 19. Juni 2020 und zum 4. Datenschnitt vom 4. Januar 2021 vor. Für weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ausschließlich Auswertungen zur behandelten Population vorgelegt.

Für die Studie TRANSCEND WORLD liegen entsprechend den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers eine Interimsanalyse vom 22.02.2019, der zulassungsrelevante Datenschnitt vom 13.09.2019, die primäre Analyse vom 19.06.2020 sowie ein im Laufe des Zulassungsverfahrens nachgereichter Datenschnitt vom 04.01.2021 vor. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen der Datenschnitte vom 19.06.2020 sowie vom 04.01.2021 vor.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie NDS-NHL-001

Bei der Studie NDS-NHL-001 handelt es sich um eine vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte retrospektive Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell NHL mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapielinien.

In die Studie NDS-NHL-001 wurden Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem DLBCL NOS, HGBL mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie,

PMBCL oder FL3B eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, inkl. der Behandlung mit einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) aufweisen. In die Studie NDS-NHL-001 wurden Patientinnen und Patienten, die ihre Erstdiagnose seit dem Jahr 2003 erhalten haben, eingeschlossen.

Als Datenquellen dienten klinische Zentren (2 Zentren mit N = 250 in Nordamerika und 9 Zentren mit N = 399 in Europa) und Forschungsdatenbanken. Darüber hinaus wurden Daten aus elektronischen Patientenakten berücksichtigt, die in den Datenbanken COTA (N = 392) und Flatiron (N = 277) sowie im Guardian Research Network (N = 133) zu Patientinnen und Patienten erhoben wurden, deren Behandlung im amerikanischen Versorgungskontext erfolgte. Insgesamt wurden 1451 Patientinnen und Patienten in die Ausgangskohorte der Studie NDS-NHL-001 eingeschlossen. Aus diesem Patientenpool wurde eine angepasste qualifizierenden Komparatorkohorte (aQCC-Kohorte) selektiert.

Die in die aQCC-Kohorte eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten hauptsächlich (Immun-)Chemotherapien. Neuere Therapieoptionen, wie z. B. Antikörper-Wirkstoffkonjugate oder CAR-T-Zelltherapien, wurden dagegen kaum oder gar nicht eingesetzt.

Für die erhobenen Endpunkte (Gesamtüberleben, PFS sowie verschiedene Endpunkte zum Therapieansprechen) wurden die Patientinnen und Patienten in der Studie ab dem Beginn der entsprechenden Therapielinie (Indexdatum) bis zu Monat 24 beobachtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zur aQCC-Kohorte (N=182) für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 20.12.2019 vor.

Studie ZUMA-1

Die Studie ZUMA-1 ist eine einarmige Phase I/II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem DLBCL, PMBCL oder transformiertem FL.

Die Studie ZUMA-1 wird seit 2015 an 24 Studienzentren in den USA und Israel durchgeführt und ist aktuell noch laufend.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten nach ≥ 1 Chemotherapie-Linie, inklusive einem Anti-CD20-Antikörper und einem Anthrazyklin, deren Erkrankung refraktär gegenüber der letzten Chemotherapie war, die innerhalb der letzten 12 Monate nach einer autologen Stammzelltransplantation ein Rezidiv erlitten haben oder die refraktär auf die letzte Salvage-Therapie nach einer autologen Stammzelltransplantation waren oder auf diese nicht angesprochen haben.

Die Phase II der Studie ZUMA-1 umfasste insgesamt 6 Kohorten, von denen nur die pivotalen Kohorten 1 und 2 entsprechend der Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden. Daher sind ausschließlich die Kohorten 1 und 2 für den indirekten Vergleich zwischen der Studie ZUMA-1 und den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD zu Lisocabtagen maraleucel relevant.

In der Studie ZUMA-1 sollten laut Studienplanung die Screening-Untersuchungen innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss und die Leukapherese innerhalb von 5 Tagen nach Feststellung der Eignung erfolgen. Der Studieneinschluss erfolgte zeitgleich mit der Leukapherese. Die Zeit zwischen der Leukapherese und der Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion

betrug im Median 23 Tage. Eine Brückentherapie im Zeitraum zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion war in den Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 nicht erlaubt. Auch eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin vor der Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion war in der Studie ZUMA-1 nicht für alle Patientinnen und Patienten vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR), sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, PFS und UEs. Nach der Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion wurden die in die Studie ZUMA-1 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bis zu 15 Jahre nachbeobachtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigte der pharmazeutische Unternehmer aggregierte Daten der Kohorten 1 und 2 der Phase 2 zum Datenschnitt vom 11.08.2018, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Axicabtagen-Ciloleucel vorgelegt wurden (Beschluss vom 3. November 2022). Für die Analysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und ORR wurden dabei alle in die Kohorten 1 und 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten betrachtet (N = 111), für den Vergleich der UEs wurden alle Patientinnen und Patienten aus diesen Kohorten betrachtet, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden (N = 101).

Studie JULIET

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie zur Untersuchung von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktären DLBCL.

Die Studie JULIET wurde von 2015 bis 2022 an 27 Studienzentren in Nordamerika, Europa und Australien und Japan durchgeführt.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten nach ≥ 2 Chemotherapie-Linien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, die auf eine autologe Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben, dafür nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Insgesamt wurden 167 Patientinnen und Patienten in die Hauptkohorte (USA, N=147) und in die Kohorte A (EU, N=20) eingeschlossen, von denen 115 Patientinnen und Patienten eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten.

In der Studie JULIET sollte das Screening innerhalb von 4-8 Wochen vor der geplanten Infusion erfolgen. Die Leukapherese sollte entweder im Rahmen des Screenings erfolgen oder es konnte ein bereits vor dem Screening entnommenes Leukaphereseprodukt verwendet werden. Der Studieneinschluss erfolgte in der Studie JULIET mit der Annahme und Bestätigung der Eignung des Leukaphereseprodukts durch die Produktionsstätte. Aus den Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) geht hervor, dass die Zeit zwischen dem Screening und der Infusion oder dem Studienaustritt im Median 112 Tage betrug. Eine Brückentherapie war in der Studie JULIET erlaubt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer aggregierte Daten des Datenschnittes vom 01.07.2019 der Studie JULIET, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Tisagenlecleucel vorgelegt wurden (Beschluss vom 17. September 2020). Für die Analysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und ORR werden dabei alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 167) betrachtet, für den Vergleich der UEs wurden alle Patientinnen und Patienten betrachtet, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden (N = 115).

Zu den vorgelegten indirekten Vergleichen

Für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen-maraleucel legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche ohne Brückenkompator zwischen Lisocabtagen-maraleucel und konventionellen Therapieoptionen (TRANSCEND-NHL-001 / TRANSCEND WORLD vs. NDS-NHL-001), zwischen Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel (TRANSCEND-NHL-001 / TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1) sowie Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel (TRANSCEND-NHL-001 / TRANSCEND WORLD vs. JULIET) vor.

TRANSCEND-Studien vs. NDS-NHL-001

Hinsichtlich des indirekten Vergleiches zwischen Lisocabtagen maraleucel und konventionellen Chemotherapien wurden relevante Informationen zu Patientencharakteristika der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. So sind für 41 % der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte keine Informationen zum Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), für 96 % keine Informationen zum International-Prognostic-Index(IPI)-Score und für 29 % keine Informationen zum Krankheitsstadium nach Ann-Arbor verfügbar. Daher kann weder die Eignung der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte für eine CAR-T-Zelltherapie, noch deren Eignung für andere Therapieoptionen wie eine Hochdosisschemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beurteilt werden. Es ist daher fraglich, inwiefern eine ausreichende Vergleichbarkeit zwischen der Patientenpopulation der Studie NDS-NHL-001 und den TRANSCEND-Studien gegeben war.

Folglich ist unklar, inwiefern für die Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte die bestmögliche patientenindividuelle Therapie adäquat umgesetzt wurde.

Weiterhin unterscheidet sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation deutlich zwischen der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 und der Studienpopulation der TRANSCEND-Studien. Dies deutet auf unterschiedliche Versorgungssituationen zwischen den TRANSCEND-Studien, welche ab 2016 bzw. 2018 durchgeführt wurden, und der Studie NDS-NHL-001, in welche Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose seit 2003 eingeschlossen wurden, hin.

Weiterhin liegen neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie NDS-NHL-001 keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zu unerwünschten Ereignissen vor.

Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber der Studie NDS-NHL-001 wird insbesondere aufgrund der relevanten Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen, sowie aufgrund fehlender Informationen über relevante Patientencharakteristika für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

TRANSCEND-Studien vs. ZUMA-1

In die Studie ZUMA-1 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die kein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung auf die letzte Chemotherapie zeigten oder ein Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation erlitten haben. Abweichend hiervon war in den TRANSCEND-Studien auch der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach der letzten Chemotherapie möglich, deren Erkrankung auf die letzte Chemotherapie angesprochen hatte.

Zudem waren die Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-1 mit ca. 85 % häufiger in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor als die Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 (etwa 69 %) oder in der Studie TRANSCEND

WORLD (etwa 55 %) und befanden sich auch häufiger in einer späteren Therapielinie (≥ 4) als in den Studien auf der Interventionsseite.

Neben diesen relevanten Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen weist die Studie ZUMA-1 deutliche Abweichungen gegenüber den TRANSCEND-Studien hinsichtlich des Studiendesigns auf: Während in der Studie ZUMA-1 keine Brückentherapie zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion erlaubt war, erhielten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 64 % der Patientinnen und Patienten und in der Studie TRANSCEND- WORLD 83 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie.

Aufgrund dieser relevanten Unterschiede zwischen den Studiendesigns sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt.

Insgesamt wird aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und relevanter Unterschiede im Studiendesign der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

TRANSCEND-Studien vs. JULIET

Zwischen den TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET bestehen deutliche Unterschiede in den Vorbehandlungsphasen vor der Infusion des CAR-T-Zellpräparats, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vorgelegten Auswertungen infrage stellen. Während der Zeitraum zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion in der Studie JULIET im Median 112 Tage betrug, warteten die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel 37 Tage (TRANSCEND-NHL-001) bzw. 42 Tage (TRANSCEND WORLD) auf die CAR-T-Zell-Infusion. Auch der Studieneinschluss erfolgte in der Studie JULIET mit relevantem zeitlichen Abstand zur Leukapherese, während die Patientinnen und Patienten in die TRANSCEND-Studien unmittelbar im Anschluss an die Leukapherese eingeschlossen wurden.

Aufgrund dieser relevanten Unterschiede zwischen den Studiendesigns sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt.

Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel, insbesondere aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit des Studiendesigns der TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Fazit

Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Dies ist insgesamt durch die fehlende Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede im Studiendesign der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien begründet. Daher sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit den Studien NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel nicht geeignet.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie liegen Ergebnisse der einarmigen Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD vor.

Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Weiterhin legte der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche gegenüber der retrospektiven Studie NDS-NHL-001 sowie gegenüber den einarmigen Studien ZUMA-1 und JULIET vor.

Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind aufgrund einer fehlenden Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede zwischen den Studiendesigns der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und nicht für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel geeignet.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen, weshalb ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel 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 Lisocabtragen maraleucel 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 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 Lisocabtagen maraleucel 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 von Lisocabtagen maraleucel 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 Lisocabtagen maraleucel 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 des neuen Arzneimittels „Breyanzi“ mit dem Wirkstoff „Lisocabtagen maraleucel“.

Lisocabtagen maraleucel ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes bestimmt.

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer indirekte Vergleiche zwischen den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber den Studien NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET vor. Die vorgelegten indirekten Vergleiche werden insgesamt aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit zwischen den eingeschlossenen Patientenpopulationen und der Studiendesigns als nicht für die Nutzenbewertung geeignet erachtet.

Ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel bei Erwachsenen mit rezidiertem oder refraktärem diffus DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, ist daher nicht belegt.

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

ca. 1420 - 1980 Patientinnen und Patienten

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 aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A22-90) zugrunde gelegt. Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers beruhen auf Fallzahlen zu Neuerkrankungen der Diagnosejahre 2012 – 2017 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut, auf deren Grundlage mittlere jährliche Steigerungsraten ermittelt und die Fallzahlen für das Jahr 2021 geschätzt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass 30 – 40 % der Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder einen Progress nach einer Erstlinientherapie erleiden. Im Folgenden wird der weitere Therapieverlauf für Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation infrage kommen und solche, die hierfür nicht geeignet sind, getrennt abgebildet.

Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass bei der Herleitung der Patientenzahlen ab der zweiten Therapielinie für die Subentitäten PMBCL und FL3B durchgängig der gleiche Verlauf und die gleichen Anteilswerte angenommen werden wie für DLBCL. Weiterhin wird bei der Bestimmung der Patientenzahlen keine Einschränkung auf Erwachsene vorgenommen. Zudem berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung ausschließlich

Patientinnen und Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung nach der Zweitlinientherapie. Patientinnen und Patienten, die sich in späteren Therapielinien befinden, werden nicht berücksichtigt, was zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen kann.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie eine Therapierate von 100 % angenommen wird. Dies kann zu einer Überschätzung führen, da davon ausgegangen werden kann, dass mit jeder Therapielinie der Anteil der Patientinnen und Patienten größer wird, die keiner weiteren Therapie zugeführt werden können.

Weiterhin geht der pharmazeutische Unternehmer von einem Anteilswert von 42,2 % Patientinnen und Patienten, die für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation infrage kommen, aus. Bezüglich dieses Anteils werden in der Literatur verschiedene Werte diskutiert, woraus weitere Unsicherheiten resultieren.

Es ergibt sich im Vergleich zu den Beschlüssen zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) und Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 3. November 2022) eine deutlich höhere Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation. Dies ist insbesondere auf eine höhere Inzidenzschätzung basierend auf den Fallzahlen des ZfKD, durch eine höhere Obergrenze des Anteilswertes an Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstlinientherapie rezidiert oder refraktär ist, sowie durch unterschiedliche Anteilswerte hinsichtlich des Therapieverlaufes in der Zweitlinientherapie bedingt.

Trotz der beschriebenen Unsicherheiten wird die Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers insgesamt als plausibel eingeschätzt. Der Nutzenbewertung werden daher die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt.

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 Breyanzi (Wirkstoff: Lisocabtagen maraleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-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 Lisocabtagen maraleucel 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 Lisocabtagen

maraleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Lisocabtagen maraleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Lisocabtagen maraleucel im Anwendungsgebiet großzelliges B-Zell-Lymphom sowie follikuläres Lymphom (FL) gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. März 2023).

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.

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

Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel werden entsprechend der Angaben der Fachinformationen als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Bei Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel handelt es sich um autologe T-Zellen, die *ex vivo* mit einem retroviralen Vektor, der für einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, genetisch verändert wurden. Entsprechend kann die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zwischen den einzelnen patientenspezifischen Chargen für die oben genannten Wirkstoffe variieren.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Lisocabtagen maraleucel</i>				
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<i>Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)²</i>				
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Etoposid	Tag 1 bis 3 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Vincristin	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Prednison	Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisadjustiertes EPOCH)³</i>				
Etoposid	Tag 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
Vincristin	Tag 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
Doxorubicin	Tag 1-4 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	4	69,6
Cyclophosphamid	Tag 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Prednison	2 x täglich an Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)⁴</i>				
Mesna	Tag 1 bis 3 eines 21- oder 28 Tage-Zyklus	13,0 - 17,4	3	39,0 - 52,2
Ifosfamid	Tag 1 bis 3 eines 21- oder 28 Tage-Zyklus	13,0 - 17,4	3	39,0 - 52,2
Mitoxantron	Tag 1 eines 21- oder 28-Tage-Zyklus	13,0 - 17,4	1	13,0 - 17,4
Etoposid	Tag 1 bis 3 eines 21- oder 28 Tage-Zyklus	13,0 - 17,4	3	39,0 - 52,2
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>				

² Advani RH et al. A phase II study of cyclophosphamide, etoposide, vincristine and prednisone (CEOP) alternating with pralatrexate (P) as front line therapy for patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL): final results from T-cell consortium trial. British Journal of Haematology 2016; 172: 535-544.

³ Wilson WH et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. Blood 2002 April;8 (99): 2685-2693.

⁴ Rodriguez MA et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. Ann Oncol. 1995 Jul;6(6):609-11

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Polatuzumab Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
Bendamustin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
Tafasitamab + Lenalidomid				
Tafasitamab	Zyklus 1: Tag 1, 4, 8, 15 und 22. Zyklus 2 und 3: Tag 1, 8, 15 und 22. Zyklus 4 bis zum Progress: Tag 1 und 15. Zyklusdauer: 28 Tage	13,0	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0
Lenalidomid	Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252,0
Monotherapie Pixantron				
Pixantron	Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus	1,0 - 6,0	3	3,0 - 18,0
Monotherapie Rituximab				
Rituximab	1 x alle 7 Tage	4,0	1	4,0
Axicabtagen-Ciloleucel				
Axicabtagen-Ciloleucel	Einmalgabe	1	1	1
Tisagenlecleucel				
Tisagenlecleucel	Einmalgabe	1	1	1
Bestrahlung				
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich			
Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care ⁵	patientenindividuell unterschiedlich			

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

⁵ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).⁶

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis 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.

Für das zu bewertende Arzneimittel Lisocabtagen maraleucel und die zweckmäßige Vergleichstherapie Tisagenlecleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Lisocabtagen maraleucel</i>					
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 ⁶ lebensfähige CAR+ T-Zellen	1 oder mehrere Durchstechflaschen	1	1 oder mehrere Durchstechflaschen
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)²</i>					
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg + 17,4 x 500 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	52,2	52,2 x 200 mg
Vincristin	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	17,4	17,4 x 2 mg
Prednison	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	10 x 20 mg	87,0	87,0 x 20 mg
<i>Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisadjustiertes EPOCH)³</i>					
Etoposid	50 mg/m ² = 95 mg	95 mg	1 x 100 mg	69,6	69,6 x 100 mg
Vincristin	0,4 mg/m ² = 0,76 mg	0,76 mg	1 x 1 mg	69,6	69,6 x 1 mg
Doxorubicin	10 mg/m ² = 19 mg	19 mg	2 x 10 mg	69,6	139,2 x 10 mg

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg	17,4	17,4 x 1 000 mg + 17,4 x 500 mg
Prednison	60 mg/m ² = 114 mg	2 x 114 mg	12 x 20 mg	87,0	1 044 x 20 mg
<i>Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)⁴</i>					
Mesna - i.v.	1,33 g/m ² = 2,53 g	2,53 g	7 x 400 mg	39,0 - 52,2	273,0 x 1 000 mg - 365,4 x 1 000 mg
Mesna - p.o.	500 mg 4h nach i.v. Gabe	500 mg	0,5 x 600 mg + 0,5 x 400 mg	39,0 - 52,2	19,5 x 600 mg - 26,1 x 600 mg + 19,5 x 400 mg - 26,1 x 400 mg
Ifosfamid	1,33 g/m ² = 2,53 g	2,53 g	1 x 2 000 mg + 1 x 1 000 mg	39,0 - 52,2	39,0 x 2 000 mg - 52,2 x 2 000 mg + 39,0 x 1 000 mg - 52,2 x 1 000 mg
Mitoxantron	8 mg/m ² = 15,2 mg	15,2 mg	1 x 20 mg	13,0 - 17,4	13,0 x 20 mg - 17,4 x 20 mg
Etoposid	65 mg/m ² = 123,5 mg	123,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	39,0 - 52,2	39,0 x 100 mg - 52,2 x 100 mg + 39,0 x 50 mg - 52,2 x 50 mg
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 mg	138,6 mg	1 x 140 mg	6,0	6,0 x 140 mg
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	7 x 25 mg	12,0	84,0 x 100 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	12 mg/kg = 924 mg	924 mg	5 x 200 mg	33,0	165 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252,0	252,0 x 25 mg
<i>Monotherapie Pixantron</i>					
Pixantron	50 mg/m ² = 95 mg	95 mg	4 x 29 mg	3,0 - 18,0	12,0 x 29 mg - 72,0 x 29 mg
<i>Monotherapie Rituximab</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	4,0	4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Axicabtagen-Ciloleucel					
Axicabtagen-Ciloleucel	2 x 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen/kg	1,54 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 Einzel-Infusionsbeutel	1	1 Einzel-Infusionsbeutel
Tisagenlecleucel					
Tisagenlecleucel	0,6 bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	0,6 bis 6 x 10 ⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	1 oder mehrere Infusionsbeutel	1	1 oder mehrere Infusionsbeutel
Bestrahlung					
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich				
Best-Supportive-Care					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Abgabepreis des pU)	Mehrwertsteuer	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisocabtagen maraleucel	1 oder mehrere Durchstechflaschen	345 000 €	0 € ⁷	345 000 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

⁷ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Axicabtagen-Ciloleucel	1 Einzel-Infusionsbeutel	282 000 €	0 € ⁷	282 000 €
Tisagenlecleucel	1 oder mehrere Infusionsbeutel	265 000 €	0 € ⁷	265 000 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bendamustin 25 mg	5 PIK	374,78 €	2,00 €	17,25 €	355,53 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,41 €	2,00 €	11,02 €	114,39 €
Doxorubicin 10 mg	1 INF	40,28 €	2,00 €	2,29 €	35,99 €
Etoposid 50 mg	1 IFK	28,69 €	2,00 €	1,65 €	25,04 €
Etoposid 100 mg	1 IFK	46,52 €	2,00 €	1,67 €	42,85 €
Etoposid 100 mg	10 IFK	403,85 €	2,00 €	18,63 €	383,22 €
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,86 €	2,00 €	3,35 €	76,51 €
Ifosfamid 1 g	1 INF	49,84 €	2,00 €	1,83 €	46,01 €
Ifosfamid 2 g	1 INF	80,21 €	2,00 €	3,27 €	74,94 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	64,12 €	2,00 €	2,51 €	59,61 €
Mesna 400 mg	10 ILO	32,23 €	2,00 €	0,99 €	29,24 €
Mesna 400 mg	20 FTA	108,54 €	2,00 €	9,23 €	97,31 €
Mesna 600 mg	20 FTA	146,72 €	2,00 €	12,85 €	131,87 €
Mitoxantron 20 mg	1 IFK	235,54 €	2,00 €	10,64 €	222,90 €
Pixantron 29 mg	1 PIK	485,40 €	2,00 €	18,75 €	464,65 €
Polatuzumab Vedotin 140 mg	1 PIK	11 906,03 €	2,00 €	483,33 €	11 420,70 €
Prednison 20 mg	100 TAB	29,25 €	2,00 €	1,42 €	25,83 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,07 €	2,00 €	69,93 €	676,14 €
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,48 €	2,00 €	350,68 €	3 286,80 €
Tafasitamab 200 g	1 PKI	654,44 €	2,00 €	61,05 €	591,39 €
Vincristin 1 mg	1 DFL	24,72 €	2,00 €	1,34 €	21,38 €
Vincristin 2 mg	1 ILO	37,63 €	2,00 €	1,25 €	34,38 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche, FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, ILO = Injektionslösung, INF = Infusionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, TAB = Tabletten,					

Stand Lauer-Tab: 15. März 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.

Lymphozytendepletion

Bei Lisocabtagen maraleucel, 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.

Vor der Gabe der CAR-T-Zellen wird laut Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel die Gabe einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie empfohlen. Hierfür soll ein Schema aus Fludarabin und Cyclophosphamid intravenös an drei Tagen vor der Infusion verabreicht werden.

Zur Verminderung potenzieller akuter Infusionsreaktionen sind Patienten circa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Lisocabtagen maraleucel mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum vorzubehandeln. Für Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel wird diese Prämedikation lediglich empfohlen. Aus diesem Grund werden nur für Lisocabtagen maraleucel Kosten für eine Prämedikation abgebildet.

Screening auf Infektionen mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist nicht für alle Komparatoren im Rahmen der patientenindividuellen Therapie 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.

Prämedikation zur Prophylaxe

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.

Im Rahmen einer Prämedikation fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich

regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und Rituximab als zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

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:							
Lisocabtagen maraleucel							
Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid (300 mg/m², i.v.)	10 PIJ à 200 mg	62,76 €	2,00 €	4,89 €	55,87 €	3	55,87 €
Fludarabin (30 mg/m², i.v.)	1 KII à 50 mg	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	668,46 €
Prämedikation							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	1	15,86 €
Paracetamol	nicht bezifferbar						
HBV-, HCV- und HIV-Screening							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper-Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Rituximab							
Prämedikation							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	23,67 €	2,00 €	5,81 €	15,86 €	6	47,58 €
Paracetamol ⁸ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 500 mg - 10 TAB à	2,96 € - 3,32 €	0,15 € - 0,17 €	0,13 € - 0,14 €	2,68 € - 3,01 €	6	2,68 € - 3,01 €

⁸ 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 5aSGB 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.

	1 000 mg						
HBV-Diagnostik							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen status (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper- Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Rituximab Monotherapie							
Prämedikation							
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg, i.v.)	5 ILO à 4 mg	5	23,67 €	2,00 €	5,81 €	4	31,72 €
Paracetamol ⁸ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB à 500 mg - 10 TAB à 1 000 mg	2,96 € - 3,32 €	0,15 € - 0,17 €	0,13 € - 0,14 €	2,68 € - 3,01 €	4	2,68 € - 3,01 €
HBV-Diagnostik							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigen status (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1	5,50 €
Hepatitis-B Antikörper-Status (GOP-Ziffer 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Axicabtagen-Ciloleucel							
Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid (500 mg/m ² , i.v.)	6 PIJ à 500 mg	84,41 €	2,00 €	9,25 €	73,16 €	3	73,16 €
Fludarabin (30 mg/m ² , i.v.)	1 KII à 50 mg	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	668,46 €
HBV-, HCV- und HIV-Screening							
Hepatitis-B HBV-Antikörper- Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €
Tisagenlecleucel							
Lymphozytendepletion							
Cyclophosphamid (250 mg/m ² , i.v.)	1 PIJ à 500 mg	23,47 €	2,00 €	1,54 €	19,93 €	3	59,79 €
Fludarabin (25 mg/m ² , i.v.)	1 KII à 50 mg	118,50 €	2,00 €	5,09 €	111,41 €	3	334,23 €

HBV-, HCV- und HIV-Screening							
Hepatitis-B HBV-Antikörper- Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1	9,80 €
HIV HIV-1- und HIV-2- Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1	4,45 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung, KIL = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, TAB = Tabletten							

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023

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 folgen den 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 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Lisocabtagen maraleucel 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.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine

Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 10. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 23. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 23. August 2022 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 Lisocabtagen maraleucel beauftragt.

Nach Feststellung, dass die Nutzenbewertung vom 01. Dezember 2022 des IQWiG für eine Beschlussfassung nach § 35a Absatz 3 SGB V ungeeignet war, wurde das IQWiG beauftragt, eine Ergänzung der bisher erstellten Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der neu übermittelten Informationen durchzuführen. Das Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 2 SGB V von Lisocabtagen maraleucel wurde mit Beschluss vom 01. Dezember 2022 des G-BA für einen Zeitraum von sechs Wochen und vier Tagen vorläufig ausgesetzt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Januar 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Januar 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Februar 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Februar 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 28. März 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. April 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2022	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Februar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	28. Februar 2023 14. März 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. März 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. April 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. April 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)

Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien)

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 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 16. März 2023 (BAnz AT 08.05.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel wie folgt ergänzt:

Lisocabtagen maraleucel

Beschluss vom: 6. April 2023

In Kraft getreten am: 6. April 2023

BAnz AT 19.05.2023 B10

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2022):

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid),
- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen),
- Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt),
- Monotherapie Pixantron,
- Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B),
- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL und FL3B),
- Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Personen mit DLBCL und PMBCL),
- Bestrahlung,
- Stammzelltransplantation (autolog oder allogene),
- oder Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

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 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

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

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

ca. 1420 - 1980 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 Breyanzi

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-90), sofern nicht anders indiziert.

(Wirkstoff: Lisocabtagen maraleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-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 Lisocabtagen maraleucel 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 Lisocabtagen maraleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Lisocabtagen maraleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Lisocabtagen maraleucel im Anwendungsgebiet großzelliges B-Zell-Lymphom sowie follikuläres Lymphom (FL) gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Lisocabtagen maraleucel</i> ²	
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ³	
Lymphozytendepletion	724,33 €
HBV-, HCV- und HIV-Screening	20,15 €
Prämedikation	nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)</i>	

² Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Breyanzi.

³ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Cyclophosphamid	543,90 €
Etoposid	3 993,82 €
Vincristin	598,21 €
Prednison	224,72 €
gesamt	5 360,65 €
<i>Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisadjustiertes EPOCH)</i>	
Etoposid	2 667,21 €
Vincristin	1 488,05 €
Doxorubicin	5 009,81 €
Cyclophosphamid	543,90 €
Prednison	269,67 €
gesamt	9 978,63 €
<i>Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)</i>	
Mesna	609,30 € - 2 879,15 €
Ifosfamid	4 717,05 € - 6 313,59 €
Mitoxantron	2 897,70 € - 3 878,46 €
Etoposid	2 647,71 € - 3 543,86 €
gesamt	10 871,76 € - 16 615,06 €
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>	
Polatuzumab Vedotin	68 524,20 €
Bendamustin	6 044,01 €
Rituximab	15 945,66 €
gesamt	90 513,87 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61,66 € - 61,99 €
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>	
Tafasitamab	97 579,35 €
Lenalidomid	715,32 €
gesamt	98 294,67 €
<i>Monotherapie Pixantron</i>	
Pixantron	5 575,80 € - 33 454,80 €
<i>Monotherapie Rituximab</i>	
Rituximab	10 630,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45,80 € - 46,13 €
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>	
Axicabtagen-Ciloleucel ⁴	282 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ³	761,77 €

4 Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Yescarta.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
<i>Tisagenlecleucel</i>	
Tisagenlecleucel ⁵	265 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ³	414,17 €
<i>Bestrahlung</i>	
Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich
<i>Best-Supportive-Care</i>	
Best-Supportive-Care ⁶	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2023)

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:					
Lisocabtagen maraleucel					
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
<i>Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	52,2	5 220 €

⁵ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah.

⁶ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisadjustiertes EPOCH)</i>					
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)</i>					
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	3	39,0 - 52,2	2 106 € - 2 818,80 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39,0 - 52,2	3 900 € - 5 220 €
Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0 - 17,4	1 300 € - 1 740 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39,0 - 52,2	3 900 € - 5 220 €
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €
<i>Monotherapie Pixantron</i>					
Pixantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0 - 18,0	300 € - 1 800 €
<i>Monotherapie Rituximab</i>					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
<i>Axicabtagen-Ciloleucel</i>					
<i>Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer	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
	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Tisagenlecleucel					
Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €

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

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 Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingesetzt werden können:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Oktober 2023 befristet.

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

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lisocabtagen maraleucel
(Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien)**

Vom 6. April 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. April 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 16. März 2023 (BAnz AT 08.05.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel wie folgt ergänzt:

Lisocabtagen maraleucel

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2022):

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 6. April 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid),
- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab (nur für Personen mit DLBCL, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen),
- Tafasitamab + Lenalidomid (nur für Personen mit DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt),
- Monotherapie Pixantron,



- Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B),
- Tisagenlecleucel (nur für Personen mit DLBCL und FL3B),
- Axicabtagen-Ciloleucel (nur für Personen mit DLBCL und PMBCL),
- Bestrahlung,
- Stammzelltransplantation (autolog oder allogene),
- oder Best-Supportive-Care;

unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

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

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

ca. 1 420 bis 1 980 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 Breyanzi (Wirkstoff: Lisocabtagen maraleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Februar 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/breyanzi-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 Lisocabtagen maraleucel 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 Infu-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-90), sofern nicht anders indiziert.



sion von Lisocabtagen maraleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Lisocabtagen maraleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Lisocabtagen maraleucel im Anwendungsgebiet großzelliges B-Zell-Lymphom sowie follikuläres Lymphom (FL) gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisocabtagen maraleucel ²	
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ³	
Lymphozytendepletion	724,33 €
HBV-, HCV- und HIV-Screening	20,15 €
Prämedikation	nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)	
Cyclophosphamid	543,90 €
Etoposid	3 993,82 €
Vincristin	598,21 €
Prednison	224,72 €
gesamt	5 360,65 €
Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisadjustiertes EPOCH)	
Etoposid	2 667,21 €
Vincristin	1 488,05 €
Doxorubicin	5 009,81 €
Cyclophosphamid	543,90 €
Prednison	269,67 €
gesamt	9 978,63 €
Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)	
Mesna	609,30 € – 2 879,15 €
Ifosfamid	4 717,05 € – 6 313,59 €
Mitoxantron	2 897,70 € – 3 878,46 €
Etoposid	2 647,71 € – 3 543,86 €
gesamt	10 871,76 € – 16 615,06 €
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	
Polatuzumab Vedotin	68 524,20 €
Bendamustin	6 044,01 €
Rituximab	15 945,66 €
gesamt	90 513,87 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61,66 € – 61,99 €

² Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Breyanzi.

³ Da die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Absatz 14 des Arzneimittelgesetzes ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.



Tafasitamab + Lenalidomid

Tafasitamab	97 579,35 €
Lenalidomid	715,32 €
gesamt	98 294,67 €

Monotherapie Pixantron

Pixantron	5 575,80 € – 33 454,80 €
-----------	--------------------------

Monotherapie Rituximab

Rituximab	10 630,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	45,80 € – 46,13 €

Axicabtagen-Ciloleucel

Axicabtagen-Ciloleucel ⁴	282 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ³	761,77 €

Tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel ⁵	265 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ³	414,17 €

Bestrahlung

Strahlentherapie	patientenindividuell unterschiedlich
------------------	--------------------------------------

Best-Supportive-Care

Best-Supportive-Care ⁶	patientenindividuell unterschiedlich
-----------------------------------	--------------------------------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2023)

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:

Lisocabtagen maraleucel

Lymphozytendepletion

Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Cyclophosphamid + Etoposid + Vincristin + Prednison (CEOP)

Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	52,2	5 220 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

⁴ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Yescarta.

⁵ Es handelt sich ausschließlich um die Kosten für das Arzneimittel Kymriah.

⁶ Bei einem Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich heranzuziehen.



Etoposid + Vincristin + Doxorubicin + Cyclophosphamid + Prednison (dosisadjustiertes EPOCH)

Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Vincristin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

Mesna + Ifosfamid + Mitoxantron + Etoposid (MINE)

Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	3	39,0 – 52,2	2 106 € – 2 818,80 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39,0 – 52,2	3 900 € – 5 220 €
Mitoxantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0 – 17,4	1 300 € – 1 740 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	39,0 – 52,2	3 900 € – 5 220 €

Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab

Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €

Tafasitamab + Lenalidomid

Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €
-------------	---	-------	---	------	---------

Monotherapie Pixantron

Pixantron	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0 – 18,0	300 € – 1 800 €
-----------	---	-------	---	------------	-----------------

Monotherapie Rituximab

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	4,0	400 €
-----------	---	-------	---	-----	-------



Axicabtagen-Ciloleucel

Lymphozytendepletion

Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €

Tisagenlecleucel

Lymphozytendepletion

Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	3,0	300 €

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

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 Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingesetzt werden können:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

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

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 6. April 2023 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Oktober 2023 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 6. April 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. August 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Januar 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 Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres B-Zell-Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lisocabtagen maraleucel
- **Handelsname:**
- **Therapeutisches Gebiet:** Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.01.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.02.2023
- **Beschlussfassung:** Anfang April 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-867)

Modul 1

(PDF 624,21 kB)

Modul 2

(PDF 927,75 kB)

Modul 3A

(PDF 1,45 MB)

Modul 4A

(PDF 11,81 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 297,77 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,46 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/>

16.01.2023 - Seite 1 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinal)
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi):

Breyanzi wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

- Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes

Hinweise:

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- ASHAP (Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin),
- Bendamustin,
- CEPP (Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazin),
- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),
- DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin),
- DHAX (Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin),
- DICEP (Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin),
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),
- ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin),
- GemOx (Gemcitabin, Oxaliplatin),
- GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin),
- Gemcitabin + Vinorelbin,
- ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid),
- Lenalidomid (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL),
- MEP (Methotrexat, Etoposid, Cisplatin),
- MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid),
- PEPC (Prednisolon, Etoposid, Procarbazin, Cyclophosphamid)

jeweils ± Rituximab;

- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,
- Tafasitamab + Lenalidomid,
- Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patienten mit CD30+ DLBCL),
- Monotherapie Chlorambucil,
- Monotherapie Etoposid,
- Monotherapie Pixantron,
- Gemcitabin + Rituximab,
- Monotherapie Rituximab,
- Monotherapie Ibrutinib (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL),

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär medi

- Axicabtagen-Ciloleucel,
- Tisagenlecleucel,
- Bestrahlung
- oder Best-Supportive-Care.

Darüber hinaus wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene), welche gemäß Leitlinien für die vorliegende Patientenpopulation eine infrage kommende und potentiell kurative Behandlungsoptionen darstellt, als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.

Stand der Information: September 2022

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 Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.01.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 977,56 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.02.2023
 - Mündliche Anhörung: 20.02.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 **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 57,50 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 **06.02.2023** 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 - Lisocabtagen maraleucel - 2022-09-01-D-867*). 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 20.02.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 13.02.2023 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: Anfang April 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Aussetzung des

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/>

16.01.2023 - Seite 4 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär medi:
Verfahrens der Nutzenbewertung

Beschlussdatum: 01.12.2022

Inkrafttreten: 01.12.2022

Beschlusstext

(PDF 83,01 kB)

Tragende Gründe zum Beschluss

(PDF 93,45 kB)

Details zu diesem Beschluss

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20. Februar 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	06.02.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	31.01.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	02.02.2023
Roche Pharma AG	03.02.2023
Galapagos Biopharma Germany GmbH	03.02.2023
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	03.02.2023
Novartis Pharma GmbH	06.02.2023
Gilead Sciences GmbH	06.02.2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.02.2023
DAG-HSZT / DGHO / GLA	07.02.2023

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
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Dr. Möhlenbrink	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Glogger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bluhmki	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Famulla	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Pohl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Hecker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Shubina	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Riplinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Eggebrecht	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Hr. Dr. Rosin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Helf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Novartis Pharma GmbH						
Hr. Dr. Granzin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Templin	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Gilead Sciences GmbH						
Hr. Dr. Finzsch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DAG-HSJT / DGHO / GLA						
Hr. Prof. Dr. Chapuy (DGHO)	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann (DGHO)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Dreger (DAG-HSJT)	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Glaß (DAG-HSJT)	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Fr. Dr. Schütz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Thomsen	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	06. Februar 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Struktur der Stellungnahme</u> Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) bezieht nach einer einleitenden Präambel Stellung zu den folgenden Themen: Teil I: Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten • Präambel, S. 61 Teil II: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten • Indirekte Vergleiche (ITCs) - o Anmerkung (1), S. 69: Eignung der MAIC-Methodik zur Ableitung des Zusatznutzens - o Anmerkung (2), S. 72: Vergleichbarkeit der Vergleichskohorten der Liso-Cel Studien und der Studie ZUMA-1 - o Anmerkung (3), S. 79: Vergleichbarkeit der Vergleichskohorten der Liso-Cel Studien und der Studie JULIET - o Anmerkung (4), S. 83: Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Verträglichkeit der Liso-Cel Studien und der Studien ZUMA-1 bzw. JULIET - o Anmerkung (5), S. 91: Vergleichbarkeit der Vergleichskohorten der Liso-Cel Studien und der Studie NDS-NHL-001 und Umsetzung der patientenindividuellen Therapie • Studienpool - o Anmerkung (6), S. 99: Vollständigkeit des Studienpools - I. - II.	
Präambel	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und des follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2022c). Bei allen drei Entitäten handelt es sich um schwerwiegende, lebensbedrohliche Erkrankungen, die sich durch einen aggressiven Verlauf kennzeichnen und unbehandelt rasch tödlich verlaufen. Insbesondere das Wiederauftreten der Erkrankung nach einer Remission (Rezidiv) bzw. eine refraktäre Erkrankung verschlechtert die Prognose der Patienten erheblich. Vor der Einführung der chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie standen für Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr systemischen Therapien nur unzureichend wirksame Therapieoptionen zur Verfügung. Für die Mehrheit der Patienten bedeutete ein wiederholtes Therapieversagen den Wechsel zu einem palliativen Therapiekonzept. Die Einführung der CAR-T-Zelltherapie stellt ein neues, innovatives Behandlungsprinzip mit kurativem Potenzial dar. Nennenswert ist die einmalige Gabe im Vergleich zur mehrfachen Verabreichung der bisher verfügbaren konventionellen Therapieoptionen. Im Gegensatz zur konventionellen Anti-Lymphomtherapie können mit den patientenindividuell hergestellten CAR-T-Zelltherapien erstmals hohe Ansprechraten und dauerhafte Remissionen im Anwendungsgebiet erreicht und so die Ergebnisse ab der Drittlinientherapie erheblich verbessert werden. Damit können nun Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie mit kurativer Intention behandelt werden, für die bislang kaum die Möglichkeit einer langfristigen Krankheitskontrolle bestand. So stellte zuletzt auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) im Rahmen ihrer Beteiligung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die kurative Therapie mit beispielsweise einer CAR-T-Zelltherapie die	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bevorzugte Option ist, die in dieser Therapiesituation immer angestrebt werden sollte. Chemoimmuntherapien kommen hingegen nur für Patienten, die für diese kurativen Therapien aus medizinischen, psychologischen oder anderen Gründen nicht geeignet sind, als Therapieoption mit palliativer Intention infrage (G-BA 2022a). Entsprechend hat sich die CAR-T-Zelltherapie als Standardtherapie in dieser Situation etabliert. Allerdings legt die bisher verfügbare Evidenz nahe, dass Unterschiede zwischen den verfügbaren Produkten in dieser Substanzklasse hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bestehen (Maloney et al. 2021; Cartron et al. 2022; Schuster et al. 2022). In der klinischen Praxis zeigt sich, dass es Patienten gibt, die grundsätzlich für eine Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie in Frage kommen, bei denen es jedoch Bedenken hinsichtlich der damit verbundenen Nebenwirkungen (z. B. neurologische Toxizitäten) gibt (IQVIA 2022). In der Vergangenheit wurde vor allem Patienten mit Komorbiditäten oder einem insgesamt geschwächten Gesundheitszustand in der Regel die gemäß klinischer Praxis besser verträgliche CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel angeboten. Es besteht daher weiterhin ein hoher Bedarf für CAR-T-Zelltherapien mit hoher Wirksamkeit und gleichzeitig guter Verträglichkeit für eine breite Patientenpopulation (IQVIA 2022). Auch Patienten mit einer Beteiligung des zentralen Nervensystems und/oder einer Hochrisikozytogenetik, die an einer schwer behandelbaren, rasch fortschreitenden Form der Erkrankung leiden, haben nach wie vor Bedarf nach einer hoch wirksamen und zugleich verträglichen Therapieoption. Damit besteht sowohl für Patienten mit einer progredienten, aggressiven Erkrankung als auch für Patienten höheren Alters oder mit bestehenden Komorbiditäten der Bedarf nach einer gleichermaßen hoch wirksamen wie verträglichen Behandlungsoption, die auch in der fortgeschrittenen Therapiesituation die Möglichkeit auf einen langanhaltenden Therapieerfolg, also eine dauerhafte Behandlungs- und progressionsfreie Zeit und die Aussicht auf Heilung, bietet. Die zulassungsrelevanten Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD zeigen das große Potenzial der CAR-T-Zelltherapie Liso-Cel bei diesen Patienten trotz der schlechten Prognose auch	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach zwei oder mehr systemischen Therapien eine komplette Remission zu erzielen, diese langfristig zu erhalten und den Patienten somit eine Chance auf Kuration zu ermöglichen (BMS 2022b). Die Anwendung von Liso-Cel führte in den beiden klinischen Studien bei der Mehrheit der Patienten zu einem schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechen. In der Studie TRANSCEND-NHL-001 lag die Gesamtansprechrate bei 60,1 % (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [54,3; 65,8]), wobei 43,0 % (95 %-KI: [37,2; 48,9]) der Patienten ein komplettes Ansprechen erreichten. In der Studie TRANSCEND WORLD sprachen 55,2 % (95 %-KI: [41,5; 68,3]) der Patienten auf die Behandlung mit Liso-Cel an; 32,8 % (95 %-KI: [21,0; 46,3]) der Patienten zeigten ein komplettes Ansprechen. Sowohl die Dauer des Ansprechens als auch das progressionsfreie und das Gesamtüberleben zeigten ein stabiles Plateau, welches das kurative Potenzial dieser Therapie verdeutlicht. Das Gesamtüberleben betrug in den Studien TRANSCEND-NHL-001 bzw. TRANSCEND WORLD nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,1 Monaten bzw. 19,1 Monaten im Median 13,73 Monate (95 %-KI: [10,38; 22,57]) bzw. 12,06 Monate (95 %-KI: [7,29; 23,33]). Die hohe Wirksamkeit zeigte sich auch bei spezifischen Patientenpopulationen mit ungünstigen prognostischen Faktoren bzw. Hochrisikofaktoren wie beispielsweise einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance, einer eingeschränkten Herzfunktion, einer sekundären Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS), einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status über 1, bei Patienten mit einem Rezidiv nach einer allogenen Stammzelltransplantation sowie bei Patienten mit selteneren histologischen Subtypen. Die bei der Behandlung mit Liso-Cel aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) entsprachen den bei einer CAR-T-Zelltherapie erwartbaren und bekannten Nebenwirkungen, welche in der Regel gut handhabbar sind, da sie überwiegend reversibel und nicht dauerhaft sind (Abramson et al. 2020; BMS 2022b).	Die Ergebnisse der vorgelegten einarmigen Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gleichzeitig zeigte die überwiegende Mehrheit der Patienten schon ab dem ersten Monat nach der Behandlung mit Liso-Cel eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik sowie der Lebensqualität. Zur Einordnung der Relevanz von Liso-Cel in den aktuellen Therapiealgorithmus in der Behandlung des rezidivierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie wurden im Rahmen des Nutzenbewertungsdossiers zu Liso-Cel mehrere Vergleiche gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet durchgeführt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst zum einen konventionelle Therapieoptionen wie palliative Chemo(immun)therapien, Stammzelltransplantationen (autolog oder allogene) oder Best Supportive Care. Zum anderen stellen auch die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel, die als Therapieoptionen derselben Substanzklasse und aufgrund des ebenfalls kurativen Potenzials die relevanten bisher verfügbaren Therapiealternativen zu Liso-Cel darstellen, zweckmäßige Vergleichstherapien dar (G-BA 2022a). Die für einen Vergleich von Liso-Cel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestverfügbare Evidenz stellte die Durchführung von indirekten Vergleichen (im Folgenden vereinfachend als Indirect Treatment Comparisons, ITCs, bezeichnet) auf Basis patientenindividueller Daten der Liso-Cel Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber patientenindividuellen Daten der Real-World-Evidence (RWE) Studie NDS-NHL-001 (konventionelle Therapieoptionen) sowie gegenüber aggregierten – aus Nutzenbewertungsverfahren extrahierten – Daten der Studien ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) und JULIET (Tisagenlecleucel) dar. Durch die zum Vergleich von Liso-Cel mit konventionellen Therapieoptionen bzw. den beiden CAR-T-Zelltherapien angewendete statistische Methodik (inverse probability of treatment weighting (IPTW) bzw. Matching-adjustierter indirekter Vergleiche (matching adjusted indirect comparison (MAIC)) wurde eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Studienpopulationen gemäß einer Vielzahl an systematisch identifizierten prognostischen Faktoren (Confoundern) erreicht. In Kombination mit der Vielzahl an	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Analysevariationen und Sensitivitätsanalysen lassen sich belastbare Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Die ITCs von Liso-Cel mit den konventionellen Therapieoptionen zum Gesamtüberleben zeigten über alle Analysevariationen hinweg bei beiden Liso-Cel Studien jeweils einen erheblichen, statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Liso-Cel im Sinne einer Reduktion des Sterberisikos um 35 % bis 46 % nach einer Behandlung mit Liso-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen. Das mediane Gesamtüberleben lag gemäß den ITCs in den entsprechenden Liso-Cel Kohorten der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mehr als sechs Monate über dem der Vergleichskohorte der konventionellen Therapieoptionen der RWE Studie NDS-NHL-001 und bestätigt den klaren Vorteil von CAR-T-Zelltherapien als kurative Therapieoptionen im Vergleich zu palliativen Therapieoptionen. Die beobachteten Effekte im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen bewegen sich zugunsten von Liso-Cel in relevanten Größenordnungen und weisen eine über die verschiedenen Analysevariationen hinweg hohe Konsistenz auf, die sich nicht allein durch Zufallsbefunde, systematische Fehler oder Verzerrungen erklären lassen. Insbesondere sind die Effekte hinreichend groß und demnach belastbar, um Aussagen über eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in Hinblick auf die Mortalität von Liso-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen zuzulassen. Die für den Vergleich von Liso-Cel mit den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel durchgeführten MAICs zeigten ebenfalls konsistente Ergebnisse über alle Analysevariationen hinweg: • Im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel zeigte Liso-Cel eine deutlich bessere Verträglichkeit bei einer vergleichbaren Wirksamkeit (hinsichtlich Gesamtüberleben und Gesamtansprechen). Diese Überlegenheit zeigte sich in Form einer statistisch signifikanten Risikoreduktion für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bzw. schwere UE um 45 % bzw. 33 % (TRANSCEND-NHL-001) nach einer Therapie mit Liso-Cel im Vergleich zu	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Axicabtagen-Ciloleucel. Auch für die für CAR-T-Zelltherapien charakteristischen UE von speziellem Interesse (UESI) wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und schwere Neurologische Toxizität (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3) zeigte sich für Liso-Cel eine deutliche, statistisch signifikante Risikoreduktion um ca. 75 %, 80 % bzw. 95 % im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel (TRANSCEND-NHL-001). Im Vergleich zu Tisagenlecleucel zeigte Liso-Cel eine deutlich bessere Wirksamkeit (hinsichtlich Gesamtüberleben und Gesamtansprechen) bei einem insgesamt vergleichbaren Sicherheitsprofil. Nach der Behandlung mit Liso-Cel reduzierte sich das Sterberisiko um 42 % bis 46 % im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Zudem zeigte sich eine statistisch signifikante annähernde Verdopplung des Gesamtansprechens nach der Therapie mit Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Diese Ergebnisse decken sich darüber hinaus mit bisher publizierten Analysen sowie klinischen Erfahrungen (IQVIA 2021; Maloney et al. 2021; Cartron et al. 2022; IQVIA 2022; Schuster et al. 2022). Insgesamt zeigten sich über alle in dem vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellten Analysevariationen hinweg robuste und konsistente Effekte in Bezug auf Richtung und Größenordnung für die Behandlung mit der CAR-T-Zelltherapie Liso-Cel im Vergleich zu den zweckmäßigen Vergleichstherapien. Unter Berücksichtigung der Limitationen von ITCs und der damit per se erhöhten Unsicherheit kann von einer hinreichend großen Belastbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden, die in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Liso-Cel liefern. Zusammenfassend stellt Liso-Cel mit seiner Balance von hoher Wirksamkeit und guter Verträglichkeit eine Therapieoption von besonderer Relevanz dar, die dazu beiträgt den hohen, zum Teil bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf für eine breite Population an Patienten mit	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rezidiertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, einschließlich Patienten mit Hochrisikofaktoren und ungünstiger Prognose, zu decken. Sowohl die im Modul 4 des Nutzenbewertungsdossier zu Liso-Cel durchgeführten als auch in der Fachliteratur publizierten ITCs weisen darauf hin, dass Liso-Cel ein sehr gutes Gesamtwirksamkeits- und Sicherheitsprofil innerhalb der Substanzklasse der Anti-(Cluster of Differentiation)CD19-CAR-T-Zelltherapien aufweist und damit ein hohes Potenzial hat, eine zentrale Rolle in der Versorgung der Patienten mit rezidiertem und refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie einzunehmen.	Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind aufgrund einer fehlenden Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede zwischen den Studiendesigns der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und nicht für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel geeignet.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
S. I.44, Z. 12 ff	Anmerkung (1): Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) merkt an, dass die im Nutzendossier zu Liso-Cel dargestellten MAIC-Analysen in der Regel nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet sind. <i>S. I.44: „Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkompator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [27]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind Vergleiche, die auf Basis von MAIC-Analysen ohne Brückenkompator beruhen, in der Regel nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet.“</i> <u>Stellungnahme zu (1):</u> Patientenindividuelle Daten stehen in der vorliegenden Situation ausschließlich für den ITC mit konventionellen Therapieoptionen zur Verfügung. Für den Vergleich mit den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel, die aufgrund des ebenfalls kurativen Potenzials und der Positionierung von CAR-T-Zelltherapien als Therapie der Wahl für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die relevanten bisher verfügbaren Therapiealternativen zu Liso-Cel darstellen, bestand die einzige Möglichkeit darin, aggregierte Daten aus einzelnen Armen verschiedener Studien für	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung heranzuziehen. In dieser Situation ist das etablierte statistische Verfahren der MAICs eine geeignete Methode um mögliche Unterschiede in den Patientenkollektiven in Bezug auf prognostische Faktoren, aber auch zeitliche Unterschiede bei der Studiendurchführung zu minimieren (Böhme et al. 2018). Im Sinne der Transparenz des Nutzenbewertungsverfahrens wurde auf verfügbare Daten aus vorherigen Nutzenbewertungen zurückgegriffen. Diese sind gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) umfassend und ausführlich dargestellt und erlauben so zum einen die für einen qualitativ hochwertigen Vergleich notwendige Prüfung der Eignung der Studien, zum anderen stehen alle relevanten Informationen für einen ITC zur Verfügung. Um möglichen Verzerrungen durch Heterogenität zwischen den Studienpopulationen entgegenzuwirken, werden bei einem MAIC die Patientencharakteristika zur Erreichung einer größeren Homogenität der Studien angeglichen. Dabei wurden auf Basis einer durch eine systematische Literaturrecherche identifizierten und durch klinische Experten vervollständigten Liste an prognostischen Faktoren die (überwiegend breiter definierten) Liso-Cel Patientenpopulationen in einem ersten Schritt gemäß den Ein-/Ausschlusskriterien der Vergleichsstudien angeglichen. Eine hinreichende Strukturgleichheit wurde durch eine nachfolgende Re-Gewichtung erzielt. Insgesamt ist aus Sicht von BMS die Vergleichbarkeit der Kohorten dadurch ausreichend gewährleistet.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mit Hilfe des so durchgeführten MAICs war die Berechnung eines adjustierten Effektschätzers möglich, der durch die ausreichend großen und konsistenten Effekte belastbare Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Liso-Cel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt und damit die Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens erlaubt. In der Gesamtschau zeigten alle im Nutzendossier zu Liso-Cel dargestellten Analysevariationen der Vergleiche von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel sowie die für diese Stellungnahme zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen jeweils konsistente und robuste Ergebnisse, auch in Bezug auf Richtung und Größenordnung der beobachteten Effekte. Alle gezeigten Ergebnisse decken sich mit der bereits verfügbaren Evidenz (BMS 2021; Maloney et al. 2021; Abramson et al. 2022; Cartron et al. 2022; Locke et al. 2022). Zusammenfassend wurde durch die Verwendung von MAICs eine bestmögliche Strukturgleichheit der Kohorten und insbesondere eine Balanciertheit hinsichtlich der als relevant eingestuften Confoundern erreicht. Die Konsistenz der Ergebnisse über unterschiedliche Methoden hinweg sowie die hinreichend großen Behandlungseffekte bestätigen die Robustheit der Analysen. Die zugrunde gelegten Studiendaten und die gewählte statistische Methodik stellen somit die beste verfügbare Evidenz für einen Vergleich von Liso-Cel gegenüber den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel dar und sind zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet.	Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Dies ist insgesamt durch die fehlende Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede im Studiendesign der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien begründet. Daher sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit den Studien NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel nicht geeignet.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<u>Vorgeschlagene Änderung zu (1):</u> Anerkennung der Validität von MAICs und darauf basierende Berücksichtigung der im Dossier dargestellten Ergebnisse als bestverfügbare Evidenz im Anwendungsgebiet zur Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel durch das IQWiG und im Weiteren durch den G-BA.	
S. I.39, Z. 5 ff S. I.41, Z. 12 ff S. I.42, Z. 1 ff S. I.42, Z. 12 ff S. I.44, Z. 18 ff	Anmerkung (2): Das IQWiG schätzt die Vergleichbarkeit der Vergleichskohorten des ITCs der Liso-Cel Studien mit der Studie ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) als nicht gegeben ein. S. I.39: <i>„In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel bestehen bezüglich des Studiendesigns insbesondere der Einschlusskriterien sowie des Studienablaufs allerdings deutliche Unterschiede im Vergleich zur Studie zu Axicabtagen-Ciloleucel, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen infrage stellen.“</i> S. I.41: <i>„Die Patientinnen und Patienten in der Studie ZUMA-1 waren zudem mit circa 85 % häufiger in den fortgeschritteneren Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor als die Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 (etwa 69 %) oder in der Studie TRANSCEND WORLD (etwa 55 %). Außerdem befanden sich die Patientinnen und Patienten in der Studie ZUMA-1 auch häufiger in einer späteren Therapielinie (≥ 4) als in den Studien auf der Interventionsseite.“</i>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	S. 1.42: „Zusammenfassend ergeben sich aufgrund von Unterschieden im Studiendesign (Einschlusskriterien, Option einer Brückentherapie) deutliche Unterschiede zwischen den betrachteten Patientinnen und Patienten. Zum einen hatten die Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-1 mit Axicabtagen-Ciloleucel ausschließlich eine Chemotherapie-refraktäre oder eine früh rezidierte Erkrankung nach autologer Stammzelltransplantation. Zum anderen befanden sie sich in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium sowie in einer späteren Therapielinie als die Patientinnen und Patienten der Studien zu Lisocabtagen maraleucel. Darüber hinaus gab es in der Studie ZUMA-1 keine Möglichkeit einer Brückentherapie zwischen Leukapherese und Infusion der CAR-T-Zellen, während diese bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel Anwendung fand.“ S. 1.42: „Insgesamt wird die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen vor diesem Hintergrund als nicht gegeben eingeschätzt.“ S. 1.44: „In den MAIC-Analysen, die der pU für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel vorlegt, wird zudem ein sehr großer Anteil der Patientinnen und Patienten aus den Studien zu Lisocabtagen maraleucel nicht berücksichtigt. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass der pU für diese Vergleiche aus den Studien zu Lisocabtagen maraleucel nur 36 % bzw. 17 % der Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die keine Brückentherapie erhielten. Diese	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Patientinnen und Patienten stellen allerdings nur einen geringen Anteil der Studienpopulationen dar. Aus der Studie ZUMA-1 gehen dagegen alle Patientinnen und Patienten in die Analysen ein, somit auch solche, die potenziell eine Brückentherapie benötigen hätten, diese aber aufgrund der Vorgaben der Studie nicht erhielten.“</i> <u>Stellungnahme zu (2):</u> Ein Vergleich der Liso-Cel Studien und der Axicabtagen-Ciloleucel Studie ZUMA-1 hinsichtlich des Studiendesigns, der Einschlusskriterien sowie der Baseline-Charakteristika zeigt eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien, sodass grundsätzlich ein adäquater ITC zwischen diesen Studien möglich ist. Für den ITC von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel wurde durch die verwendete MAIC-Methodik die bestverfügbare Evidenz zugrunde gelegt. Dieses Vorgehen ermöglichte eine Angleichung der Kohorten hinsichtlich einer Vielzahl an im Anwendungsgebiet identifizierten Confoundern. Potenzielle Imbalancen zwischen den zugrundeliegenden Studienpopulationen wurden durch ein Matching und eine anschließende Re-Gewichtung bestmöglich ausgeglichen. Die auf diesen MAICs basierenden Ergebnisse erlauben somit – trotz potenzieller Unterschiede hinsichtlich gewisser Patientencharakteristika in den herangezogenen Ausgangspopulationen der Studien – zuverlässige Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel (siehe Anmerkung (1)).	

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)
	Ungeachtet der Möglichkeit durch MAICs eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Vergleichskohorten zu gewährleisten, verweist das IQWiG in seiner Nutzenbewertung zu Liso-Cel auf eine mögliche Ungleichheit der zugrunde gelegten Studienpopulationen bezüglich einzelner krankheitsspezifischer Charakteristika. Aus Sicht von BMS lagen keine wesentlichen Unterschiede vor, die nicht durch die statistische Methodik ausgeglichen werden konnten. 1. Therapielinien und Krankheitsstadium Das IQWiG sieht eine potenzielle Strukturungleichheit zwischen den Liso-Cel Studien und der Studie ZUMA-1 darin begründet, dass sich in Letzterer mehr Patienten in einer späteren Therapielinie (≥ 4) befanden. Bei der vergleichenden Betrachtung der vorausgegangenen Therapielinien müssen allerdings die unterschiedlichen Definitionen der Therapielinien zwischen den Studien TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-1 beachtet werden. In der Studie TRANSCEND-NHL-001 wurden die Salvage-Chemotherapie und die autologe Stammzelltransplantation gemeinsam als eine Therapielinie in die Auswertungen aufgenommen. In der Studie ZUMA-1 wurden die Salvage-Chemotherapie und die autologe Stammzelltransplantation hingegen jeweils als separate Therapieregime gewertet (BMS 2021). Aus diesem Grund wurde für die im Dossier dargestellten ITCs von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel die Variable „Anzahl vorausgegangener Therapielinien“ für die Studie TRANSCEND-NHL-001 re-kategorisiert, indem im oben genannten Fall ebenfalls jeweils zwei separate Therapielinien betrachtet wurden (siehe Tabelle 4-117 in Modul 4A des	

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)
	Nutzenbewertungsdossiers zu Liso-Cel). Durch das Angleichen der Definitionen zeigte sich für die Intention-to-treat (ITT)-Population der Studie TRANSCEND-NHL-001 ein Anteil von 54 % der Patienten mit mindestens vier und 30 % mit mindestens fünf vorausgegangenen Therapielinien, wohingegen die Anteile in der Studie ZUMA-1 bei 42 % bzw. 15 % lagen. Weiterhin waren die Therapielinien nach Gewichtung und/oder Matching für die ITCs balanciert (BMS 2022b; BMS 2022a). Letzteres gilt auch für das Krankheitsstadium nach Ann-Arbor, sodass in der Gesamtschau nicht von einer Ergebnisverzerrung zugunsten von Liso-Cel auszugehen ist. 2. Chemotherapie-Sensitivität Das IQWiG kritisiert zudem, dass in die ZUMA-1 Studie „ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die entweder kein besseres Ansprechen als stabile Erkrankung auf ihre letzte Chemotherapie oder ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der vorangegangenen autologen Stammzelltransplantation hatten“, wohingegen die Liso-Cel Studien zum Teil auch Patienten mit Chemotherapie-sensitiver Erkrankung umfassten. Für die klinische Relevanz des Faktors der Chemotherapie-Sensitivität liegt jedoch keine Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Auch in der für die Nutzenbewertung durchgeführten systematischen Recherche sowie den Experteninterviews wurde die Chemotherapie-Sensitivität nicht als relevanter Confounder identifiziert. Dies stützt auch eine für diese Stellungnahme zusätzlich durchgeführte Sensitivitätsanalyse, bei der Chemotherapie-sensitive Patienten aus der Liso-Cel Kohorte ausgeschlossen wurden,	In die Studie ZUMA-1 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die kein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung auf die letzte Chemotherapie zeigten oder ein Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation erlitten haben. Abweichend hiervon war in den TRANSCEND-Studien auch der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach der letzten Chemotherapie möglich, deren Erkrankung auf die letzte Chemotherapie angesprochen hatte.

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)
	um den Einfluss des vom IQWiG genannten Faktors auf die im Dossier präsentierten Ergebnisse zu untersuchen (siehe Tabellen I-1 bis I-6 im Anhang zur Stellungnahme). Die Ergebnisse des entsprechenden MAICs von Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) mit Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-1) zeigten nach wie vor eine deutlich verbesserte Verträglichkeit von Liso-Cel bei vergleichbarer Wirksamkeit. Somit ist die Chemotherapie-Sensitivität nicht als ein Faktor zu betrachten, der die Ergebnisse der im Nutzendossier dargestellten MAICs von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel wesentlich beeinflusst. 3. Antikrebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) I. Weiterhin führt der vom IQWiG kritisierte Unterschied der Studien in Bezug auf die Möglichkeit, eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) zu erhalten, aus Sicht von BMS nicht dazu, dass die Ergebnisse der vorgelegten Analysen verzerrt sind. Um dem Umstand Rechnung zu tragen, dass in der Studie ZUMA-1 keine Patienten eine Bridging-Therapie erhielten bzw. benötigten, wurden Patienten der Liso-Cel Studien, die eine Bridging-Therapie bekommen haben, sachgerecht ausgeschlossen. So konnte eine möglichst vergleichbare Studienpopulation gebildet werden. Die Kritik des IQWiG an dieser Vorgehensweise und seine Schlussfolgerung, dass dadurch in der Studie ZUMA-1 auch Patienten in die Analysen eingingen, die potenziell eine Bridging-Therapie benötigt hätten, diese aber aufgrund der Vorgaben der Studie nicht erhielten, ist nicht nachvollziehbar. Da es sich bei der Studie ZUMA-1 um eine von der Ethikkommission genehmigte Studie handelt, in welcher eine	Zudem waren die Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-1 mit ca. 85 % häufiger in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor als die Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 (etwa 69 %) oder in der Studie TRANSCEND WORLD (etwa 55 %) und befanden sich auch häufiger in einer späteren Therapielinie (≥ 4) als in den Studien auf der Interventionsseite. Neben diesen relevanten Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen weist die Studie ZUMA-1 deutliche Abweichungen gegenüber den TRANSCEND-Studien hinsichtlich des Studiendesigns auf: Während in der Studie ZUMA-1 keine Brückentherapie zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion erlaubt war, erhielten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 64 % der Patientinnen und Patienten und in der Studie TRANSCEND- WORLD 83 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Bridging-Therapie nicht erlaubt war, ist davon auszugehen, dass Patienten, die eine solche Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle benötigt hätten, nicht in die Studie eingeschlossen wurden und dieses Patientenkollektiv in der Studie ZUMA-1 daher unberücksichtigt blieb. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass die Sensitivitätsanalysen, bei denen die Patienten der Liso-Cel Studien mit einer Bridging-Therapie nicht ausgeschlossen wurden, weiterhin eine bessere Verträglichkeit von Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel bei gleichbleibender Wirksamkeit zeigten (siehe Anhang 4-G des Nutzenbewertungsdossiers zu Liso-Cel) (BMS 2022a). Zusammenfassend wurden aus Sicht von BMS die vom IQWiG aufgetragenen Unterschiede zwischen den Liso-Cel Studien und der ZUMA-1 Studie durch die gewählte statistische Methodik adäquat adressiert, sodass zuverlässige Aussagen zum Zusatznutzen von Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis der im Nutzendossier dargestellten MAICs getroffen werden können. <u>Vorgeschlagene Änderung zu (2):</u> Anerkennung der hinreichenden Vergleichbarkeit der Liso-Cel Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD und der Studie ZUMA-1 und eine darauf basierende Berücksichtigung der im Nutzendossier zur Liso-Cel dargestellten ITCs, insbesondere der gezeigten Vorteile in der Verträglichkeit von Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel, bei der Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG und im Weiteren durch den G-BA.	Aufgrund dieser relevanten Unterschiede zwischen den Studiendesigns sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt. Insgesamt wird aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und relevanter Unterschiede im Studiendesign der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Liso-Cel Studien und Axicabtagen-Ciloleucel für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
S. I.42, Z. 26 ff S. I.42, Z. 31 f S. I.43, Z. 13 ff S. I.43, Z. 34 ff	Anmerkung (3): Das IQWiG schätzt die Vergleichbarkeit der Vergleichskohorten der ITCs der Liso-Cel Studien mit der Studie JULIET (Tisagenlecleucel) als nicht gegeben ein. S. I.42: „In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel bestehen bezüglich des Ablaufs in den Vorbereitungen vor der Infusion des CAR-T-Zellpräparats allerdings deutliche Unterschiede im Vergleich zur Studie zu Tisagenlecleucel, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen infrage stellen.“ S. I.42: „So liegen Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts des Studieneinschlusses und somit dem Beginn der Beobachtung vor.“ S. I.43: „Somit liegt auf der Vergleichsseite eine – im Gegensatz zu den Vorgaben der Fachinformation – stark verlängerte Wartezeit bis zur Therapie vor.“ S. I.43 – I.44: „Aufgrund des unterschiedlichen Zeitpunkts des Studieneinschlusses auf Interventions- und Vergleichsseite könnten sich darüber hinaus auch Unterschiede in	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<i>der Erhebung der Endpunkte aufgrund einer verkürzten Beobachtung für die Vergleichstherapie ergeben.“</i> <u>Stellungnahme zu (3):</u> Die Auswertungen zu den Endpunkten Gesamtansprechen und zur Verträglichkeit wurden aus Sicht von BMS von einer möglichen verkürzten Beobachtungsdauer zwischen Leukapherese und Infusion in der Studie JULIET nicht beeinflusst. Die Verträglichkeit wurde sowohl in den Liso-Cel Studien als auch in der Studie JULIET ab der Infusion mit der jeweiligen CAR-T-Zelltherapie und somit zu einem in beiden Studien deckungsgleichen Zeitpunkt erfasst. Das Gesamtansprechen wurde für alle Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen als bestes Ansprechen erreichten, berechnet. Da ein Ansprechen auf die Therapie erst nach Erhalt dieser möglich war, waren auch hier nur Patienten, die eine Infusion erhalten haben, betroffen. Weiterhin wurden Patienten, die keine Infusion erhalten haben, in beiden Studien als Non-Responder gewertet. BMS geht daher davon aus, dass die vergleichenden Ergebnisse zwischen Liso-Cel und Tisagenlecleucel (Studie JULIET) zu den Endpunkten Gesamtansprechen und Verträglichkeit uneingeschränkt	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	interpretierbar sind, sodass diese für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Um den Einfluss einer potenziell verkürzten Beobachtungszeit in der Studie JULIET auf den Therapievergleich zum Gesamtüberleben zu untersuchen, wurde für diese Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der für die Auswertung die Überlebenszeit der Patienten der Studie JULIET künstlich um zwei Monate verlängert wurde. Zwei Monate entsprechen hierbei der Differenz der medianen Zeit zwischen Screening und Infusion und der medianen Zeit zwischen Studieneinschluss und Infusion (siehe Nutzenbewertung des G-BA zu Tisagenlecleucel in 2018)(G-BA 2018). Auch bei dieser konservativen Herangehensweise zeigte sich weiterhin ein beträchtlicher, statistisch signifikanter Vorteil von Liso-Cel (TRANSCEND-NHL-001) im Vergleich zu Tisagenlecleucel (Hazard Ratio (HR) = 0,60; 95 %- KI: [0,42; 0,86], p = 0,0058) (siehe Tabelle II-1 im Anhang zur Stellungnahme). Neben den im Dossier dargestellten MAICs auf Basis der Intention-to-Treat (ITT)-Populationen, wurde für die Stellungnahme zudem eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der CAR-T-Zelltherapie behandelten Populationen betrachtet. Hier war das Gesamtüberleben in beiden Studien operationalisiert als Zeit von der Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache. Auch auf Basis der behandelten Populationen, die im Allgemeinen nicht durch unterschiedliche Beobachtungszeiten vor der Infusion beeinflusst werden, zeigte sich – analog zu den im Nutzendossier zu Liso-Cel präsentierten Analysen – ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil im	Zwischen den TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET bestehen deutliche Unterschiede in den Vorbehandlungsphasen vor der Infusion des CAR-T-Zellpräparats, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vorgelegten Auswertungen infrage stellen. Während der Zeitraum zwischen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtüberleben von Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel bzw. eine Reduktion des Sterberisikos um 36 % nach einer Infusion mit Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel (HR = 0,64; 95 %-KI: [0,43; 0,95]; p = 0,0245) (siehe Tabelle II-2 im Anhang zur Stellungnahme). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der im Rahmen des Zulassungsprozesses von Liso-Cel durchgeführten MAICs auf Basis der behandelten Population (BMS 2021). Auch diese Analysen der mit einer CAR-T-Zelltherapie behandelten Populationen zeigten somit konsistente Ergebnisse und stützen damit den im Nutzendossier dargestellten deutlichen Überlebensvorteil von Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Zusammenfassend geht BMS daher davon aus, dass die im Nutzendossier zu Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel präsentierten Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Gesamtansprechen und Verträglichkeit für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können. <u>Vorgeschlagene Änderung zu (3):</u> Anerkennung der hinreichenden Vergleichbarkeit der Studiendesigns der Liso-Cel Studien und der Studie JULIET zur Durchführung von MAICs und darauf basierende Berücksichtigung der im Nutzendossier von Liso-Cel dargestellten Analysen, insbesondere der gezeigten Vorteile in der Wirksamkeit von Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel, bei der Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG und im Weiteren durch den G-BA.	Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion in der Studie JULIET im Median 112 Tage betrug, warteten die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel 37 Tage (TRANSCEND-NHL-001) bzw. 42 Tage (TRANSCEND WORLD) auf die CAR-T-Zell-Infusion. Auch der Studieneinschluss erfolgte in der Studie JULIET mit relevantem zeitlichen Abstand zur Leukapherese, während die Patientinnen und Patienten in die TRANSCEND-Studien unmittelbar im Anschluss an die Leukapherese eingeschlossen wurden. Aufgrund dieser relevanten Unterschiede zwischen den Studiendesigns sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt. Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel, insbesondere aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit des Studiendesigns der TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
IQWiG S. I.45, Z. 1 ff S. I.45, Z. 14 ff	Anmerkung 4: Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Verträglichkeit der Liso-Cel Studien und der Studie ZUMA-1 bzw. JULIET Anmerkung 4.1: Das IQWiG sieht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse des ITCs der Liso-Cel Studien mit der Studie JULIET für den spezifischen UE-Endpunkt schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom als nicht gegeben. <i>S. I.45: „Für die spezifischen UE-Endpunkte liegen darüber hinaus jedoch zusätzliche Aspekte vor, die die Vergleichbarkeit infrage stellen. So wurde beispielsweise der Schweregrad des UEs schweres Zytokinfreisetzungssyndrom sowohl in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel als auch in der Studie zu Tisagenlecleucel nicht nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) bestimmt. Laut Angaben im Dossier konnte ein Zytokinfreisetzungssyndrom in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD als Grad 3 und damit als schwer eingestuft werden, wenn multiple oder hoch dosierte Vasopressoren eingesetzt werden mussten, wohingegen in der Studie JULIET bereits der Einsatz von niedrigdosierten Vasopressoren zu einer Einstufung als Grad 3 führen konnte. Folglich wurde das schwere Zytokinfreisetzungssyndrom auf der Vergleichsseite mittels einer potenziell breiteren Operationalisierung als auf der Interventionsseite erhoben und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse für Intervention und Vergleichstherapie ist für diesen spezifischen UE-Endpunkt nicht gegeben.“</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)
	Anmerkung 4.2: Das IQWiG sieht es als unklar an, ob die Ergebnisse des ITCs der Liso-Cel Studien mit der Studie ZUMA-1, aufgrund von Unterschieden in der Prämedikation und im Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung von spezifischen unerwünschten Ereignissen, vergleichbar sind. S. I.45: <i>„Demgegenüber war die Operationalisierung des Schweregrads des Zytokinfreisetzungssyndroms in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel und der Studie ZUMA-1 weitgehend vergleichbar. Jedoch waren die Maßnahmen zum Umgang mit den aufgetretenen Ereignissen in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel deutlich strikter. So war in diesen Studien der Einsatz von Tocilizumab und / oder Dexamethason bereits ab Grad 1 möglich, wenn die Symptome innerhalb von 72 Stunden nach der Infusion der CAR-T-Zellen auftraten. Dagegen war der Einsatz dieser Wirkstoffe in der Studie ZUMA-1 erst ab UEs des Grades 2 und bei gleichzeitigem Vorliegen von extensiven Komorbiditäten oder hohem Alter vorgesehen. Für UEs des Grades 1 war in der Studie ZUMA-1 lediglich eine Behandlung der Symptome mit Antipyretika oder Analgetika vorgesehen. Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigt sich auch im Einsatz der Prämedikation vor der Infusion der CAR-T-Zellen. Gemäß Studienprotokoll war für Kohorte 1 und 2 der Studie ZUMA-1 die regelmäßige Anwendung von Paracetamol und Diphenhydramin als Prämedikation nicht vorgesehen. Aus den Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel (Vorgangsnummer des G-BA 2022-05-15-D-820) [18] geht hervor, dass diese</i>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<i>Wirkstoffe erhoben über einen Zeitraum von 3 Monaten ab Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel z. T. nur bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten zum Einsatz kamen. In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel war dagegen eine Prämedikation mit diesen Wirkstoffen gemäß Studienplanung für alle Patientinnen und Patienten vorgesehen. Dieser Unterschied im Einsatz dieser antiemetisch, fiebersenkend und schmerzlindernd wirkenden Arzneimittel als Prämedikation könnte ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten von UEs haben, die im Anschluss an die Verabreichung der CAR-T-Zellen auftreten können. Insgesamt bleibt vor dem Hintergrund der Unterschiede in der Prämedikation und im Umgang mit den aufgetretenen Ereignissen unklar, ob die Ergebnisse zu den spezifischen UEs für Intervention und Vergleichstherapie vergleichbar sind.“</i> <u>Stellungnahme zu 4.1:</u> In den im Nutzendossier zu Liso-Cel dargestellten Analysen zum Vergleich von Liso-Cel mit Tisagenlecleucel zeigte sich ein insgesamt vergleichbares Verträglichkeitsprofil; in einzelnen UESIs wie dem schweren Zytokin-Freisetzungssyndrom oder schweren Infektionen zeigten sich statistisch signifikante, deutliche Vorteile für Liso-Cel (BMS 2022b). BMS sieht eine Vergleichbarkeit der für diese ITCs herangezogenen Studien gegeben. Eine Einteilung der Schweregrade der UEs erfolgte in allen Studien grundsätzlich nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien, jedoch wurde eine andere Klassifizierung für das Zytokin-Freisetzungssyndrom angewandt. In den Liso-Cel Studien erfolgte die Einteilung des	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Zytokin-Freisetzungssyndroms nach Lee (Lee et al. 2014), in der Studie JULIET nach Penn (Porter et al. 2018). Die Kriterien nach Lee sind zur Bewertung des Zytokin-Freisetzungssyndroms bei CAR-T-Zelltherapien etabliert und werden für dieses UESI in klinischen Studien von CAR-T-Zelltherapien regelhaft anstelle der CTCAE-Kriterien eingesetzt. Als Konsequenz des Unterschieds in der Klassifizierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms in den Liso-Cel Studien und der Studie ZUMA-1 sieht das IQWiG die Vergleichbarkeit des UE des schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms aufgrund der unterschiedlich definierten Gabe für Vasopressoren bei Schweregrad 3 bei der Einteilung nach Lee im Vergleich zu Penn jedoch als nicht gegeben. Unabhängig vom Schweregrad kam es in der Liso-Cel Studie TRANSCEND-NHL-001 bei 84 Patienten (37,7 %) bzw. in der weiteren Liso-Cel Studie TRANSCEND WORLD bei 19 Patienten (41,3 %) zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom. In der Studie JULIET wurde dies bei 66 Patienten (57,4 %) beobachtet. Der MAIC der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit der Studie JULIET zeigte hier ein signifikant reduziertes Risiko von 36 % (RR = 0,64; 95 %-KI: [0,45; 0,90]; p = 0,0111) zugunsten von Liso-Cel. Zu erwähnen ist, dass dieses Ergebnis nicht von der Einteilung des Schweregrads beeinflusst wird. Zu einem schweren Zytokin-Freisetzungssyndrom (Grad ≥ 3 nach Lee) kam es in der Liso-Cel Studie TRANSCEND-NHL-001 bei sechs Patienten (2,7 %) bzw. in der Liso-Cel Studie TRANSCEND WORLD bei zwei Patienten (4,3 %). In der Tisagenlecleucel Studie JULIET kam es bei 26 Patienten (22,6 %) zu einem schweren Zytokin-Freisetzungssyndrom (Grad ≥ 3 nach Penn). Der MAIC der Studie TRANSCEND-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	NHL-001 mit der Studie JULIET zeigte hier einen deutlichen Effekt (RR = 0,05; 95 %-KI: [0,01; 0,16]; $p < 0,0001$) zugunsten von Liso-Cel und demnach eine statistisch signifikante Risikoreduktion mit Liso-Cel um 95 % im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Aufgrund des bereits bestehenden deutlichen Unterschieds im absoluten und prozentualen Anteil an Patienten, die ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom zeigten, ist bei einer einheitlichen Bewertung nach Lee in allen Studien maximal eine leichte Reduzierung dieses Effekts zu erwarten. Schuster et al. führte eine retrospektive Neueinteilung des Schweregrads nach Lee anhand der patientenindividuellen Daten aus der Studie JULIET zum Datenschnitt vom 08.12.2017 (N = 111) durch (Schuster et al. 2020). Hierbei zeigte sich eine Veränderung bei Grad ≥ 3 von 24 Patienten (21,6 %) auf 19 Patienten (17,1 %). Es kam demnach nach der Anwendung der Lee-Kriterien zu einer leichten Reduzierung im Anteil der Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom vom Grad ≥ 3 in der Studie JULIET. Unter der konservativen Annahme, dass für den im Dossier verwendeten Datenschnitt (01.07.2019) der Studie JULIET keine weiteren Ereignisse eines Zytokin-Freisetzungssyndroms vom Grad ≥ 3 gemäß Penn hinzukamen, zeigte sich weiterhin ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel (RR = 0,06; 95 %-KI: [0,02; 0,22]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle II-3 im Anhang). In der Gesamtschau zeigte sich, dass Liso-Cel – auch unter Berücksichtigung der abweichenden Definition der Schweregrade – einen deutlichen Vorteil hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms im Vergleich	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	zu Tisagenlecleucel aufwies. Unter Berücksichtigung aller betrachteten UE-Endpunkte zeigte sich für Liso-Cel ein insgesamt vergleichbares Verträglichkeitsprofil zu Tisagenlecleucel. <u>Stellungnahme zu 4.2:</u> Das IQWiG gibt zur Prämedikation an, dass Paracetamol und Diphenhydramin für Liso-Cel in der Studienplanung vorgesehen war, jedoch für die Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 eine regelmäßige Gabe dieser beiden Wirkstoffe nicht vorgesehen war. Gemäß IQWiG wurden diese Wirkstoffe in der Studie ZUMA-1 hingegen über einen Zeitraum von drei Monaten nach der Infusion zum Teil nur der Hälfte der Patienten verabreicht. Dabei bezieht sich das IQWiG auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel (Vorgangsnummer des G-BA 2022-05-15-D-820) und schlussfolgert, dass diese Unterschiede einen etwaigen Einfluss auf das Auftreten von UEs haben könnten und somit unklar ist, ob die Ergebnisse zu spezifischen UEs vergleichbar sind (G-BA 2022b). Dass die oben beschriebene Prämedikation ein Einflussfaktor für das Auftreten von spezifischen UEs wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom oder Neurologischen Toxizitäten ist, sieht BMS als höchst fraglich an, da hierfür keine Hinweise/Evidenz aus der Literatur bekannt sind. Die Empfehlung zur Prämedikation findet sich in beiden	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Fachinformationen und bildet somit den Versorgungskontext ab (BMS 2022c; Kite Pharma 2022). Ein mögliches Verzerrungspotenzial sieht das IQWiG auch im Einsatz von Tocilizumab und/oder Dexamethason zum Umgang mit den aufgetretenen UEs in den Studien zu Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel. Das IQWiG beschreibt für Liso-Cel den Einsatz von Tocilizumab und/oder Dexamethason ab Grad 1. Für Axicabtagen-Ciloleucel bzw. in der Studie ZUMA-1 war der Einsatz dieser Wirkstoffe gemäß IQWiG erst ab Grad 2 und bei gleichzeitigem Vorliegen extensiver Komorbiditäten oder hohem Alter vorgesehen. Aufgrund des unterschiedlichen Umgangs mit Tocilizumab und/oder Dexamethason als Begleitmedikation sieht das IQWiG die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu den spezifischen UE-Endpunkten als unklar an. Dass Unterschiede in der Gabe von Tocilizumab und/oder Dexamethason zur Behandlung der aufgetretenen Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms bzw. einer Neurologischen Toxizität zu einer per se Nicht-Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Liso-Cel Studien und der Studie ZUMA-1 führen, sieht BMS nicht gegeben. Die Behandlung eines aufgetretenen Zytokin-Freisetzungssyndroms bzw. einer Neurologischen Toxizität war im Studienprotokoll der Studie TRANSCEND-NHL-001 präspezifiziert. Eine Behandlung mit Tocilizumab und/oder Dexamethason war bei Grad 1 nur dann als eine Möglichkeit vorgesehen, wenn diese UESIs bereits kurz nach der Infusion auftraten (< 72 Stunden). Bei einem späteren Auftreten nach der Infusion	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	(≥ 72 Stunden) war auch in den Liso-Cel Studien eine symptomatische Behandlung, ohne Einsatz von Tocilizumab und/oder Dexamethason, analog zur Studie ZUMA-1, spezifiziert. Des Weiteren hatte eine etwaige abweichende Behandlung bei Grad 1 keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis des UESIs Zytokin-Freisetzungssyndrom unabhängig vom Schweregrad, da dies bereits mit Auftreten der ersten Symptome erhoben wurde. Bei Liso-Cel kam es bei 37,7 % (Studie TRANSCEND-NHL-001) bzw. 41,3 % (Studie TRANSCEND WORLD) der Patienten zu einem Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms unabhängig vom Schweregrad. Der MAIC der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit der Studie ZUMA-1 zeigte ein deutlich reduziertes Risiko (Relatives Risiko (RR) = 0,25; 95 %-KI: [0,15; 0,41]; $p < 0,0001$) zugunsten von Liso-Cel und somit eine statistisch signifikante Risikoreduktion mit Liso-Cel um 75 % im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel (BMS 2022b). Dieser wesentliche Unterschied im absoluten und prozentualen Anteil an Patienten sowie in der MAIC-Analyse, bewegte sich in einem Rahmen, bei welchem ein potenzieller Einfluss der zum Teil unterschiedlichen Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, als vernachlässigbar angesehen werden kann. Zudem trat beispielsweise in der Studie TRANSCEND-NHL-001 bei lediglich 11 Patienten (4,9 %) bzw. 2 Patienten (0,9 %), die mit Tocilizumab und/oder Dexamethason behandelt wurden, ein Zytokin-Freisetzungssyndrom bzw. eine Neurologische Toxizität von Grad 1 innerhalb von 72 Stunden nach der Liso-Cel-Infusion auf. Der deutliche Vorteil von Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel in diesen spezifischen UESIs lässt sich	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	dementsprechend nicht alleine durch den vom IQWiG aufgezeigten Unterschied in der Behandlung dieser UESIs erklären. In der Gesamtschau zeigt sich, dass auch unter Berücksichtigung etwaiger Abweichungen in der Prämedikation und in der Behandlung des UESIs Zytokin-Freisetzungsyndrom in den Liso-Cel Studien und der Studie ZUMA-1 keine Änderung des positiven Ergebnisses zugunsten von Liso-Cel anzunehmen ist. Im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel zeigte sich für Liso-Cel in den dargestellten Analysen insgesamt ein deutlich verbessertes Verträglichkeitsprofil. <u>Vorgeschlagene Änderung zu (4):</u> Anerkennung der hinreichenden Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Verträglichkeit der Liso-Cel Studien und der Studien ZUMA-1 bzw. JULIET und darauf basierende Berücksichtigung der im Nutzendossier von Liso-Cel dargestellten Analysen bei der Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG und im Weiteren durch den G-BA.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
IQWiG S. I.36, Z. 30 ff	Anmerkung (5): Das IQWiG schätzt die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive der ITCs von Liso-Cel mit konventionellen Therapieoptionen als unklar ein und stellt die richtige Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie in der Studie NDS-NHL-001 in Frage.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
S. I.38, Z. 4 f S. I.37, Z. 21 ff S. I.38, Z. 8 ff	S. I.36 – I.37: „So liegen für einen großen Anteil der Patientinnen und Patienten aus der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 zur Vergleichstherapie keine Informationen zu wichtigen Patientencharakteristika vor, anhand derer der Allgemeinzustand sowie die Therapiesituationen, in denen sich die Patientinnen und Patienten befinden, beurteilt werden könnten. Beispielsweise sind für 41 % der Patientinnen und Patienten keine Informationen zum Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), für 96 % keine Informationen zum International-Prognostic-Index(IPI)-Score und für 29 % keine Informationen zum Krankheitsstadium nach Ann-Arbor verfügbar.“ S. I.38: „Insgesamt kann vor diesem Hintergrund nicht beurteilt werden, ob die patientenindividuelle Therapie für die aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 umgesetzt ist.“ S. I.37: „Informationen zum Indexdatum und somit dazu, in welchem Zeitraum die Patientinnen und Patienten in der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 tatsächlich beobachtet wurden, legt der pU im Dossier nicht vor. Damit lässt sich nicht einschätzen, inwiefern für die beiden Seiten des Vergleichs ggf. Unterschiede in der Versorgungssituation vorliegen und ob eine autologe Stammzelltransplantation nicht für einen größeren Anteil der Patientinnen und Patienten in der aQCC-Kohorte als patientenindividuelle Therapie vorzuziehen gewesen wäre.“ S. I.38: „Darüber hinaus führen die oben beschriebenen fehlenden Informationen zum Allgemeinzustand sowie zu weiteren Patientencharakteristika wie beispielsweise dem	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	<i>molekularen Subtyp (47 % fehlende Werte) oder der sekundären Beteiligung des Zentralnervensystems (44 % fehlende Werte) dazu, dass vom pU selbst als relevant identifizierte Confounder in den Auswertungen zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Therapien in der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 nicht berücksichtigt werden.“</i> <u>Stellungnahme zu (5):</u> Die ITCs von Liso-Cel mit den konventionellen Therapieoptionen basierend auf der nicht-interventionellen, retrospektiven Studie NDS-NHL-001 bestätigten die bereits aufgezeigten klaren Vorteile von CAR-T-Zelltherapien als kurative Therapieoptionen im Vergleich zu palliativen Therapieoptionen (und deren Stellenwert in den Leitlinien) im Anwendungsgebiet und sollte daher konsequenterweise bei der Beurteilung des Zusatznutzen von Liso-Cel berücksichtigt werden (siehe Präambel) (AWMF 2022). Folgende Aspekte sind hierbei zur Beurteilung des ITCs von Liso-Cel mit den konventionellen Therapieoptionen von zentraler Bedeutung: 1) Für beide Populationen liegen patientenindividuelle Daten vor. Der Studienpool der Studie NDS-NHL-001 umfasste Patienten, die die wesentlichen Einschlusskriterien der Liso-Cel Studien erfüllten. 2) Die Vergleichskohorte wurde gemäß des eigens für das Nutzendossier prä-spezifizierten Protokolls und Analyseplans sachgerecht weiter zugeschnitten (z. B. wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, deren Index-	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Therapielinie der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht). 3) Es lagen hinreichend detaillierte Informationen zu demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika vor, um eine für den ITC geeignete angepasste qualifizierende Komparator-Kohorte (aQCC-Kohorte) aus der Studie NDS-NHL-001 zu bilden. Die Patienten der aQCC-Kohorte waren geeignet, Schlussfolgerungen für Patienten, die die bestmögliche patientenindividuelle Therapie bekommen haben, zu ziehen. 4) Der für die retrospektive Kohortenstudie NDS-NHL-001 und der daraus resultierenden aQCC-Kohorte gewählte Zeitraum mit Einschluss von Patienten mit Erstdiagnose ab 2003 war geeignet, einerseits den aktuellen Stand in der Versorgung abzubilden, und ohne andererseits in Konkurrenz mit Studien zu CAR-T-Zelltherapien zu stehen. V. 1. Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Liso-Cel Studien und der Studie NDS-NHL-001 Die Studie NDS-NHL-001 wurde unter anderem dazu konzipiert, um einen geeigneten Kontrollarm für einen Vergleich mit Liso-Cel zu generieren. Hierbei wurden die Patienten gemäß wesentlicher Ein-/Ausschlusskriterien der Liso-Cel Zulassungsstudien selektiert und weiter für die vorliegende Nutzenbewertung	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	zugeschnitten (siehe Anmerkung (2)). Das Vorgehen wurde umfassend und ausführlich dargestellt und erlaubte so zum einen die für einen qualitativ hochwertigen Vergleich notwendige Prüfung der Eignung der Studien, zum anderen standen alle relevanten Informationen für einen indirekten Vergleich zur Verfügung. Für den ITC wurden dabei 16 als potenziell prognostisch relevant identifizierte Faktoren berücksichtigt. Diese umfassten dabei generelle Patientencharakteristika wie Alter und Geschlecht, sowie Variablen, welche das Krankheitsstadium und die Krankheitsschwere charakterisieren (Krankheitsdauer, Bulky Disease, Extranodale Erkrankung, Lactatdehydrogenase, Krankheitssubentität und Krankheitsstadium gemäß Ann-Arbor-Klassifikation). Außerdem wurden Faktoren berücksichtigt, welche Aufschluss über die Vortherapien und das Ansprechen des Patienten auf diese angeben (Bestes Ansprechen auf jegliche Vortherapie, Anzahl der vorausgegangenen Therapien, Zeit seit Beendigung der vorausgegangenen Therapie, Refraktärität auf die letzte Therapie, Rezidiv < 12 Monate nach autologer Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantation als Vortherapie, autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie und primäre Refraktärität). Über diese Charakteristika war eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen gegeben, sodass ein belastbarer Vergleich zwischen Liso-Cel und konventionellen Therapieoptionen, wie im Dossier vorgelegt, möglich war. Insgesamt ist BMS der Ansicht, dass die beobachteten Überlebensvorteile von Liso-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen adäquat interpretiert werden können, da	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	insbesondere gemäß Tabelle 4-115 im Nutzenbewertungsdossier zu Liso-Cel alle genannten Faktoren nach der Re-Gewichtung zwischen den Behandlungsgruppen balanciert waren (BMS 2022b). Das IQWiG kritisiert, dass die als relevant identifizierten Patientencharakteristika „molekularer Subtyp“, „sekundäre Beteiligung des Zentralnervensystems“ und „ECOG-PS“ in den Auswertungen zum Vergleich von Liso-Cel mit Therapien der aQCC-Kohorte nicht berücksichtigt wurden. Hier ist anzumerken, dass sich dieses Vorgehen mit den Prä-Spezifikationen des Protokolls und Analyseplans deckt. Um den Einfluss der vom IQWiG genannten Patientencharakteristika auf die im Nutzendossier präsentierten Ergebnisse zu untersuchen, wurde im Rahmen dieser Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der diese Faktoren zusätzlich in der Modellierung berücksichtigt wurden. Auch hier zeigte sich weiterhin ein deutlicher, statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Liso-Cel im Vergleich zu den konventionellen Therapieoptionen (HR = 0,65; 95 %-KI: [0,46; 0,93]; p = 0,0193) (siehe Tabelle III-1 im Anhang). In der Gesamtschau geht BMS somit davon aus, dass die im Dossier berücksichtigten Faktoren ausreichend sind, um eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu erreichen. Dies, in Kombination mit der Größe der Effekte, die auf einen deutlichen Überlebensvorteil hindeuten, lässt Aussagen über eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in Hinblick auf die Mortalität von Liso-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen zu.	

2. Umsetzung der zVT in der Studie NDS-NHL-001

Bei der Bildung der aQCC-Kohorte wurden explizit zahlreiche Wirkstoffe, die der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Beratungsgespräch am 19.03.2020, sowie in zusätzlichen Schreiben über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 17.12.2020 und 19.07.2021, benannt hatte, berücksichtigt. Aufgrund dieses Selektionsprozesses kann gleichermaßen auch davon ausgegangen werden, dass die Therapien in der aQCC-Kohorte einer bestmöglichen Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands im deutschen Versorgungskontext entsprachen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie „bestmögliche Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands“ ist dadurch gekennzeichnet, dass es keinen allgemeingültigen Goldstandard für alle betroffenen Patienten gibt, sondern die Patienten gemäß ihren individuellen Bedürfnissen und Voraussetzungen versorgt werden. Dies trifft auf die Patienten in der aQCC-Kohorte zu. Wie das IQWiG zu der Annahme kommt, dass die ausgewählten Patienten keine bestmögliche Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands erhalten haben, wird vom IQWiG nicht weiter erläutert und ist daher für BMS nicht nachvollziehbar. Ein Generalverdacht, dass die Ärzte die Patienten in einem so hohen Maße nicht optimal versorgen, dass sich dies verzerrend auf die Betrachtung der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes auswirkt, ist aus Sicht von BMS keinesfalls sachgerecht.

Der Therapiealgorithmus im Anwendungsgebiet war in den letzten Jahren vor der Einführung der CAR-T-Zelltherapien keinen wesentlichen Änderungen unterworfen. Die Therapien der Patienten der aQCC-Kohorte sind gut beschrieben und den behandelnden Ärzten größtenteils seit Jahren bekannt, so dass davon auszugehen ist, dass diese die bestmögliche Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands im Einklang mit den Wünschen und Bedürfnissen des jeweiligen Patienten wählen.

Daher ist auch der zur Bildung der NDS-NHL-001-Kohorte gewählte Zeitraum, der durch den Einschluss von Patienten mit einer Erstdiagnose des großzelligen B-Zell-Lymphoms ab 2003 definiert ist – wobei mehr als 85% der Patienten der aQCC-Kohorte ihre Erstdiagnose im Jahr 2010 oder später erhielten (siehe Tabelle III-2 im

Hinsichtlich des indirekten Vergleiches zwischen Lisocabtagen maraleucel und konventionellen Chemotherapien wurden relevante Informationen zu Patientencharakteristika der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. So sind für 41 % der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte keine Informationen zum Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), für 96 % keine Informationen zum International-Prognostic-Index(IPI)-Score und für 29 % keine Informationen zum Krankheitsstadium nach Ann-Arbor verfügbar. Daher kann weder die Eignung der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte für eine CAR-T-Zelltherapie, noch deren Eignung für andere Therapieoptionen wie eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beurteilt werden. Es ist daher fraglich, inwiefern eine ausreichende Vergleichbarkeit zwischen der Patientenpopulation der Studie NDS-NHL-001 und den TRANSCEND-Studien gegeben war.

Folglich ist unklar, inwiefern für die Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte die bestmögliche patientenindividuelle Therapie adäquat umgesetzt wurde.

Weiterhin unterscheidet sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer autologen

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigegefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhang) – geeignet, den Versorgungskontext vor Zulassung der CAR-T-Zelltherapien im Anwendungsgebiet abzubilden. Es kann davon ausgegangen werden, dass sowohl die aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 als auch die Patienten der Liso-Cel Studien aufgrund des Zeitrahmens der Erstdiagnose vergleichbare Vortherapien erhalten haben und somit im Sinne des Versorgungskontextes vergleichbar waren. Die Tatsache, dass für knapp dreiviertel der Patienten der aQCC-Kohorte die für die Nutzenbewertung herangezogene relevante Therapielinie in den Jahren 2014 bis 2019 gestartet wurde, unterstreicht die Aktualität der untersuchten Therapieoptionen. Gerade da es in den letzten Jahren vor Einführung der CAR-T-Zelltherapien keine wesentlichen Durchbrüche bei der Versorgung der Patienten im Anwendungsgebiet gab, war die Herangehensweise, einen Zeitraum zu wählen, der sich nicht zu stark mit der Durchführung der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien überschneidet, besonders geeignet, vergleichbare Patienten, die eine konventionelle Therapieoptionen gemäß der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben, zu identifizieren. Aus den genannten Gründen stellen die ITCs zwischen den Liso-Cel Studien und der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 relevante Evidenz im Anwendungsgebiet dar, die bei der Ableitung des Zusatznutzen für Liso-Cel berücksichtigt werden sollte. Insbesondere die deutlichen Vorteile von Liso-Cel im Vergleich zu den konventionellen Therapieoptionen im Sinne einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens	Stammzelltransplantation deutlich zwischen der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 und der Studienpopulation der TRANSCEND-Studien. Dies deutet auf unterschiedliche Versorgungssituationen zwischen den TRANSCEND-Studien, welche ab 2016 bzw. 2018 durchgeführt wurden, und der Studie NDS-NHL-001, in welche Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose seit 2003 eingeschlossen wurden, hin. Weiterhin liegen neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie NDS-NHL-001 keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zu unerwünschten Ereignissen vor. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber der Studie NDS-NHL-001 wird insbesondere aufgrund der relevanten Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen, sowie aufgrund fehlender Informationen über relevante

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	mit der Aussicht auf Heilung für die Patienten sind medizinisch relevant und sollten Eingang in die Bewertung des Zusatznutzens finden. <u>Vorgeschlagene Änderung zu (5):</u> Anerkennung der Umsetzung der patientenindividuellen Therapie für die aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 sowie der strukturellen Vergleichbarkeit der Liso-Cel Studien und der RWE Studie NDS-NHL-001 zur Durchführung eines ITCs und darauf basierende Berücksichtigung der im Nutzendossier zu Liso-Cel dargestellten Analysen, insbesondere des erheblichen Vorteils im Gesamtüberleben für Liso-Cel, bei der Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG und im Weiteren durch den G-BA.	Patientencharakteristika für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.
IQWiG S. I.9, Z. 13 ff S. I.46, Z. 1 ff	Anmerkung (6): Das IQWiG sieht den Studienpool als potenziell unvollständig an. S. I.9: „In seiner bibliografischen Recherche identifiziert der pU zusätzlich potenziell für die von ihm vorgelegten Auswertungen relevante Studien auf der Vergleichsseite, die er jedoch ohne weitere Erläuterung für seine Bewertung nicht berücksichtigt. Da der pU im Dossier weder eine Begründung hierzu noch Referenzen zu den Studien vorlegt, lässt sich nicht überprüfen, ob eine Unvollständigkeit des Studienpools vorliegt.“	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>S. 1.46: „Zudem ist, wie bereits in Kapitel I 3 beschrieben, die Vollständigkeit des Studienpools für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel fraglich, da der pU einige Studien zu Axicabtagen-Ciloleucel und / oder Tisagenlecleucel über seine bibliografische Recherche identifiziert, jedoch ohne weitere Erläuterung nicht berücksichtigt.“</i> <u>Stellungnahme zu (6):</u> BMS sieht eine Vollständigkeit des Studienpools zur Abbildung der bestverfügbaren Evidenz gegeben. Zur Abbildung der patientenindividuellen Therapie als der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden patientenindividuelle Daten der Studie NDS-NHL-001 herangezogen. Bei dieser Studie handelte es sich um eine nicht-interventionelle, retrospektive, multizentrische Studie zur Generierung einer geeigneten Kontrollkohorte. Für die weiteren, im Rahmen der systematischen Literaturrecherche in Publikationen identifizierten RWE Studien, darunter fallen auch Studien zu Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel, standen nur aggregierte Patientendaten für einen Vergleich zur Verfügung. Um eine Abbildung der höchstmöglichen Evidenz zu gewährleisten, wurde für den Vergleich von Liso-Cel mit den konventionellen Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Vergleich mit den patientenindividuellen Daten der Studie NDS-NHL-001 durchgeführt, welche eine höhere Evidenzstufe gegenüber aggregierten Daten	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	darstellen. Diese patientenindividuelle Datenbasis ermöglichte zudem eine spezifische Selektion und Untersuchung der Therapien, die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurden. Zusätzlich zu den entsprechenden Vergleichen mit palliativ einzuordnenden konventionellen Therapieoptionen wurden Vergleiche mit den in der systematischen Literaturrecherche identifizierten CAR-T-Zelltherapie Studien ZUMA-1 und JULIET durchgeführt. Für diese Studien lagen umfassende und ausführliche Daten aus Nutzendossiers der beiden CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel vor, welche zum einen die für einen qualitativ hochwertigen Vergleich notwendige Prüfung der Eignung der Studien erlaubten und für die alle für einen ITC relevanten Informationen zur Verfügung standen. Diese Datenbasis war somit aufgrund der besseren Eignung für einen ITC den aggregierten RWE Daten vorzuziehen. BMS ist der Ansicht, dass mit der durchgeführten systematischen Literaturrecherche und den daraus erfolgten indirekten Vergleichen gegen die identifizierten Studien der Studienpool vollständig ist und deshalb die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat abgebildet wurde. <u>Vorgeschlagene Änderung zu (6):</u> Kenntnisnahme der Vollständigkeit des dargestellten Studienpools.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

1. Abramson J. S., Kamdar M., Liu F. F., Crotta A., Previtali A., Klijn S. L., Wang P., Situ A., Zhang Y., Bonner A. und Lunning, Matthew A. 2022. *Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Lisocabtagene Maraleucel (Liso-cel) Versus Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) for Second-Line (2L) Treatment of Patients (Pt) with Refractory/Early Relapsed (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL)*. Blood 140 (Supplement 1), S. 4655–4656.
2. Abramson J. S., Palomba M. L., Gordon L. I., Lunning M. A., Wang M., Arnason J., Mehta A., Purev E., Maloney D. G., Andreadis C., Sehgal A., Solomon S. R., Ghosh N., Albertson T. M., Garcia J., Kostic A., Mallaney M., Ogasawara K., Newhall K., Kim Y., Li D. und Siddiqi, Tanya 2020. *Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study*. The Lancet 396 (10254), S. 839–852.
3. Böhme S., Kupas K., Leverkus F. und Schwenke C. 2018. *Kapitel 3.2: Indirekte Vergleiche in Nutzenbewertungsverfahren: Problemfelder und Lösungsansätze*. S. 71–85, in: Storm A. (Hrsg.), *AMNOG-Report 2018. Nutzenbewertung von Arzneimitteln in Deutschland*. medhochzwei Verlag GmbH, Bielefeld, Hamburg.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021. *Lisocabtagene Maraleucel - Indirect treatment comparison of CAR T-cell therapies for the third-line or later treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: Liso-Cel versus Tisagenlecleucel and Axicabtagene Ciloleucel* 27 January 2021. *Data on File*.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®): Modul 4 – Anhang 4-G. Ergänzende Analysen*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6195/2022_08_22_Modul4A_Anhang_4G_Lisocabtagen_maraleucel.pdf, abgerufen am: 25.01.2023.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®): Modul 4 A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6194/2022_08_22_Modul4A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf, abgerufen am: 19.01.2023.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022c. *Fachinformation Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®): Stand: 04.2022*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023659>, abgerufen am: 19.01.2023.
8. Cartron G., Fox C. P., Liu F. F., Kostic A., Hasskarl J., Li D., Bonner A., Zhang Y., Maloney D. G. und Kuruvilla, John 2022. *Matching-adjusted indirect treatment comparison of chimeric antigen receptor T-cell therapies for third-line or later treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma: lisocabtagene maraleucel versus tisagenlecleucel*. Experimental hematology & oncology 11 (1), S. 17.
9. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. *Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten: Langversion 1.0 – Oktober 2022*. AWMF-Registernummer: 018/038OL. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf, abgerufen am: 19.01.2023.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL). Stand Dezember 2018.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf, abgerufen am: 31.01.2023.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022a. *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-224-z Lisocabtagen maraleucel. Stand September 2022.* Verfügbar unter: [g-ba.de/downloads/92-975-6197/2022-09-01_Informationen-zVT_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6197/2022-09-01_Informationen-zVT_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf), abgerufen am: 25.01.2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022b. *Nutzenbewertung: Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022, von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel. Stand August 2022.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5751/2022-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel_D-820.pdf, abgerufen am: 19.01.2023.
13. IQVIA COMMERCIAL GMBH & CO. OHG (IQVIA) 2021. *KOL Interviews: CAR T cell therapy in relapsed/refractory aggressive B cell Non-Hodgkin lymphoma - Final Report Version: 11 October 2021, Final Version. Data on File.*
14. IQVIA COMMERCIAL GMBH & CO. OHG (IQVIA) 2022. *KOL Interviews: CAR T cell therapy in relapsed/refractory aggressive B cell Non-Hodgkin lymphoma - Final Report Version: 25 November 2022, Version 1.0. Data on File.*
15. Kite Pharma EU B.V. (Kite Pharma) 2022. *Fachinformation YESCARTA®: Stand: Oktober 2022.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022184>, abgerufen am: 25.01.2023.
16. Lee D. W., Gardner R., Porter D. L., Louis C. U., Ahmed N., Jensen M., Grupp S. A. und Mackall, Crystal L. 2014. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome.* Blood 124 (2), S. 188–195.
17. Locke F. L., Neelapu S. S., Ray M. D., Limbrick-Oldfield E. H., Wade S. W., Kanters S., Patel A. R. und Oluwole, Olalekan O. 2022. *Network Meta-Analysis (NMA) of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) after 2 Prior Treatments Using Published Comparative Studies.* Blood 140 (Supplement 1), S. 7516–7518.
18. Maloney D. G., Kuruvilla J., Liu F. F., Kostic A., Kim Y., Bonner A., Zhang Y., Fox C. P. und Cartron, Guillaume 2021. *Matching-adjusted indirect treatment comparison of liso-cel versus axi-cel in relapsed or refractory large B cell lymphoma.* Journal of hematology & oncology 14 (1), S. 140.

19. Porter D., Frey N., Wood P. A., Weng Y. und Grupp, Stephan A. 2018. *Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel*. Journal of hematology & oncology 11 (35), S. 1–12.
20. Schuster S. J., Maziarz R. T., Rusch E. S., Li J., Signorovitch J. E., Romanov V. V., Locke F. L. und Maloney, David G. 2020. *Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial*. Blood advances 4 (7), S. 1432–1439.
21. Schuster S. J., Zhang J., Yang H., Agarwal A., Tang W., Martinez-Prieto M., Bollu V., Kuzan D., Maziarz R. T. und Kersten, Marie José 2022. *Comparative efficacy of tisagenlecleucel and lisocabtagene maraleucel among adults with relapsed/refractory large B-cell lymphomas: an indirect treatment comparison*. Leukemia & lymphoma 63 (4), S. 845–854.

5.2 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	31. Januar 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)
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 16. Januar 2023 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1491) (1). Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 1491 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (2). Der G-BA hat für diese Nutzenbewertung eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (3) Im Dossier wurden vom pU auf der Interventionsseite die Studien TRANSCEND-NHL-001 sowie TRANSCEND WORLD und auf der Vergleichsseite die Studie NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET herangezogen. Bis auf die NDS-NHL-001 handelt es sich bei allen Studien um 1-armige Phase 2 Studien (4, 5). Die NDS-NHL-001 Studie ist eine nicht-interventionelle, retrospektive Studie, die auf patientenindividuellen Real-World-Daten (RW-Daten) von Patientinnen und Patienten beruht, die eine Therapien erhalten haben, die der G-BA als Optionen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Die Studie NDS-NHL-001 schließt auch Patientinnen und Patienten aus der deutschen Versorgung ein und die vom pU präsentierten Analysen waren in einem separaten Analyseplan prädefiniert. Da es sich bei der Studie NDS-NHL-001 um RW-Daten aus	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Versorgung handelt, ist davon auszugehen, dass die Behandlung patientenindividuell entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte. Die Studien ZUMA-1 sowie JULIET sind die Zulassungsstudien für die Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelltherapien (CAR-T-Zelltherapien) Axicaptagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel zu denen nur aggregierte Daten vorlagen. Der pU benutzt diese Studien, um Lisocabtagen maraleucel mit den bereits zugelassenen CAR-T-Zelltherapien zu vergleichen. Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, hat der pU in seinem Dossier den Zusatznutzen basierend auf verschiedenen Verfahren auf Grundlage mehrerer indirekter Vergleiche (ITC) ohne Brückenkomparator bestimmt. Eine hinreichende Strukturgleichheit der Studienpopulationen in den ITCs wurde durch Verwendung vergleichbarer Patientenkohorten (matching) und nachfolgender Adjustierungen erreicht. Diese Vergleiche waren auch Grundlage der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) (6). Die dargestellten ITCs zeigen konsistent über alle Vergleichskohorten hinweg relevante Vorteile für Lisocabtagen maraleucel. Der pU beansprucht basierend auf seinen Vergleichen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. 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 Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nichtberücksichtigung der vom pU präsentierten besten verfügbaren Evidenz Stellungnahme nehmen.	Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
Position von AbbVie: Mehrfach vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B haben häufig eine hohe Symptomlast und eine rasch fortschreitende Erkrankung die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit (medianes Überleben < 1Jahr) zum Tod führt. Für diese Patientinnen und Patienten, insbesondere solche mit refraktärer Erkrankung, die nicht hochdosisfähig sind und / oder ungünstige prognostischen Faktoren aufweisen, besteht ein hoher medizinischer Bedarf. Zudem ist hervorzuheben, dass es sich bei der vorliegenden Indikation um ein seltenes Krebsleiden mit einer Prävalenz von unter 5 pro 10 000 Patientinnen und Patienten handelt (7). Um den Patientinnen und Patienten im hier relevanten Anwendungsgebiet schnell wirksame und sichere Therapieinnovationen verfügbar zu machen, ist aus Sicht von AbbVie eine Abwägung zwischen rascher Verfügbarkeit insbesondere von potenziell kurativen Therapien und den Ansprüchen an die erforderliche Aussagesicherheit der frühen Studienevidenz nötig. Daher erscheint eine frühe Nutzenbewertung auf Grundlage der vorgelegten ITCs, welche die derzeit beste verfügbare Evidenz darstellen, als angemessen. Im seinem Nutzendossier legt der pU die Ergebnisse der ITCs gegenüber anderen in der Indikation zugelassenen (z.T. potenziell kurativen) Therapieoptionen vor, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren. Insbesondere die über alle Analysen konsistente Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Lisocabtagen maraleucel stellt für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet einen relevanten Nutzen dar.	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Trotz noch fehlender Daten aus direktvergleichenden Studien stellen die vom pU eingereichten indirekten Vergleiche aus Sicht von AbbVie eine ausreichend solide Evidenzgrundlage dar, die eine Einschätzung des Therapieeffekts erlaubt (4, 5). Im Allgemeinen werden vom IQWiG sowie vom G-BA hohe methodische Anforderungen an indirekte Vergleiche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V gestellt. Infolgedessen zieht der G-BA für die Zusatznutzenbewertungen nur einen geringen Anteil der vorgelegten indirekten Vergleiche heran (8, 9). Aus Sicht von AbbVie führt eine generalisierte Anwendung der hohen methodischen Anforderungen für indirekte Vergleiche ohne Berücksichtigung weiterer medizinischer Sachverhalte, etwa des Schweregrades und der Seltenheit der Erkrankung, der Berücksichtigung existierender Therapiealternativen, des Stellenwertes für die Versorgung sowie anderer Gesichtspunkte, die eine Generierung direktvergleichender Evidenz erschweren, zu undifferenzierten und somit hinsichtlich dieser Kriterien verzerrten Ergebnissen der frühen Nutzenbewertung. Nach Auffassung von AbbVie ist die Bewertung des Zusatznutzens auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der besonderen Versorgungssituation vorzunehmen.	Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Dies ist insgesamt durch die fehlende Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede im Studiendesign der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien begründet. Daher sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit den Studien NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel nicht geeignet.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2023 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6196/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf].
2. Bristol Myers Squibb (BMS). Fachinformation: BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion 2022 [Available from: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023659>].
3. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie 2023 [Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/#zweckmaeige-vergleichstherapie>].
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Modul 1 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) 2022 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6191/2022_08_22_Modul1_Lisocabtagen_maraleucel.pdf].
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Modul 4 - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) 2022 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6194/2022_08_22_Modul4A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf].
6. European Medicines Agency (EMA). Breyanzi epar public assessment report 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf].
7. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation withdrawal assessment report - Breyanzi 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/breyanzi-orphan-designation-withdrawal-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf].
8. Eichinger B, Ecker C. Indirekte Vergleiche in der frühen Nutzenbewertung in Deutschland – Erfahrungen aus den ersten 5 Jahren. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement. 2016;21(06):279-87.
9. Werner S, Lechterbeck L, Rasch A, Merkesdal S, Ruof J. Untersuchung der Akzeptanz und der Ablehnungsgründe indirekter Vergleiche in IQWiG-Nutzenbewertungen. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement. 2019;25(01):24-36.

5.3 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	30.01.2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel/Breyanzi®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der pharmazeutische Unternehmer (pU) schließt zwei nicht kontrollierte Studien auf der Interventionsseite (TRANSCEND-NHL-001, TRANSCEND WORLD) und drei Studien auf der Vergleichsseite (NDS-NHL-001, ZUMA-1, JULIET) ein. Aus den Vergleichsstudien zieht der pU jeweils einzelne Arme für einen historischen Vergleich heran. In der Nutzenbewertung sind verschiedene methodische Gründe genannt, weshalb die Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder/und die Methodik der historischen Vergleiche nach Auffassung des IQWiG nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet sind. Das IQWiG kritisiert beispielsweise, dass in der Vergleichsstudie NDS-NHL-001 neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten sowie keine Informationen zu wichtigen Patientencharakteristika vorliegen. Zudem merkt das IQWiG an, dass die Vergleichbarkeit der Patienten und Patientinnen in den Interventions- und Vergleichsstudien von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel aufgrund von Unterschieden im Studiendesign und Studienablauf fraglich ist. Aus Sicht von MSD sollte es möglich sein, auf Basis der vorliegenden, bestverfügbaren Evidenz unter einer transparenten Diskussion der Limitationen, die Ergebnisse aus historischen Vergleichen anzuerkennen; insbesondere aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in der vorliegenden Patientenpopulation.	Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Dies ist insgesamt durch die fehlende Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede im Studiendesign der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien begründet. Daher sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit den Studien NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel nicht geeignet.

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Roche Pharma AG

Datum	03.02.2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) Vorgangsnummer 2022-09-01-D-867 Bristol-Myers Squibb GmbH zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphoms und follikuläres Lymphoms Grad 3B
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</i> Am 16.01.2023 wurde die Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel (Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B) veröffentlicht (1). In einem überschneidenden Indikationsgebiet vermarktet die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) den Wirkstoff Polatuzumab Vedotin (Polivy®) welcher in Deutschland wie folgt zugelassen ist: • Polivy in Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). • Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen (2).	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem DLBCL, zu entwickeln und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel.	Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
S. I.9, Z. 7ff.	Anmerkung: Wir merken an, dass in den vorliegenden Indikationen, in welchen aufgrund von begrenzten Patientenzahlen die Durchführung randomisierter klinischer Studien nur begrenzt möglich ist, nur eingeschränkte Evidenz vorliegt. In diesem Sinne stützen wir das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, weitere bestmögliche Evidenz in Form von nicht randomisierten Studien für einen indirekten Vergleich heranzuziehen. Dies beinhaltet beispielsweise die Nutzung von Registerdaten auf der Vergleichsseite. Vorgeschlagene Änderung: Einbeziehung der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten bestmöglichen Evidenz zum Ableiten eines Zusatznutzens.	Die vorgelegten indirekten Vergleiche sind mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Dies ist insgesamt durch die fehlende Vergleichbarkeit der jeweiligen Patientenpopulationen, sowie durch relevante Unterschiede im Studiendesign der Studien zu den CAR-T-Zelltherapien begründet. Daher sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit den Studien NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel nicht geeignet.
S. I.36, Z. 26ff.	Anmerkung: In der vorliegenden Bewertung wurde angemerkt, dass nur unzureichende Informationen dafür vorliegen, ob eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes vorgenommen wurde. Hierbei ist im Allgemeinen anzumerken, dass eine Therapieentscheidung aufgrund von patientenindividuellen Kriterien durch den behandelnden Arzt getroffen und somit eine für den Patienten passende Therapie ausgewählt wird. Darüber hinaus	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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)
	schließt der Arzt in nicht verblindeten Real World Studien Patienten aufgrund ihrer individuellen Therapiesituation ein, hinter der jeweils eine patientenindividuelle Entscheidung steckt. In diesem Sinne kann die Vorgabe einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes in diesem Fall als erfüllt angesehen werden. Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Evidenz zur patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel - (DLBCL, PMBCL, FL3B): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 16.1.2023.
2. Roche Pharma AG. Fachinformation Polivy® (Polatuzumab Vedotin); Mai 2022.

5.5 Stellungnahme Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	03. Februar 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel/Breyanzi®
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 16.01.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel, Breyanzi®) [1]. Der Wirkstoff wurde am 04.04.2022 von der europäischen Kommission zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des IQWiG.	Die einführenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

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)
S. 1, Z. 10-13 S. I.8, Z. 1-9	Verzögerung im Verfahrensablauf <u>Anmerkung des IQWiG:</u> <i>Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2022 übermittelt. Mit Beschluss vom 01.12.2022 wurden vom G-BA neue Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie übermittelt und der Zeitpunkt der Veröffentlichung auf den 16.01.2023 verschoben [1,2].</i> <i>Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der in Tabelle 2 genannten Aspekte sowie zusätzlich nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation (basierend auf einem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 19.03.2020). Die Therapien, die der pU in seinen Einschlusskriterien als geeignete Komparatoren im Rahmen der patientenindividuellen Therapie benennt, weichen jedoch von denen ab, die gemäß G-BA als geeignet erachtet werden. Beispielsweise bezieht der pU Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht als geeigneten Komparator in seine Bewertung ein. Weiterhin berücksichtigt er weder Bestrahlung noch autologe Stammzelltransplantationen.</i>	

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)
	<u>Position Galapagos:</u> Nach der Einreichung des Dossiers durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) Bristol-Myers Squibb (BMS) GmbH & Co. KGaA im August 2022 begann das Nutzenbewertungsverfahren am 01.09.2022. Die zwischenzeitliche Aussetzung des Verfahrens und die dadurch bedingte Verschiebung der sich anschließenden Schritte sind bislang einmalig seit der Einführung der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. In den Tragenden Gründen zum Beschluss benennt der G-BA eine unvollständige Auseinandersetzung des IQWiG mit der zugrunde gelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Die ursprünglich am 04.03.2020 festgelegte und im Dezember 2020 sowie im Juli 2021 aktualisierte zVT wurde erneut überprüft und am 07.09.2022, also nach dem Start des Nutzenbewertungsverfahrens, neu festgelegt [2]. Eine Anpassung der zVT durch den pU war zu diesem Zeitpunkt demnach nicht mehr möglich. Der pU bewertet konsequenterweise den Zusatznutzen gegenüber der ihm zuletzt mitgeteilten zVT (Stand Juli 2021) „Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer alloSZT“ [3].	

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)
	Bis Mitte 2022 wurde der pU über eine Änderung der zVT schriftlich informiert. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen aus administrativen Gründen jedoch eingestellt. Es liegt nun im Verantwortungsbereich des pU die Aktualität der zVT spätestens zur Erstellung eines Dossiers zu prüfen und ggf. eine erneute Beratung anzufordern [4]. Die Planbarkeit für den pU wird durch dieses neue Verfahren erschwert, zumal kurzfristige Beratungsangebote zur zVT aufgrund begrenzter Kapazitäten seitens des G-BA nur sehr begrenzt verfügbar sind. Durch Aktualisierungen von Leitlinien, wie bei DLBCL im Oktober 2022, sind nun auch Änderungen der zVT nach der Einreichung des Dossiers – und damit während eines Verfahrens – nicht ausgeschlossen, sodass die sachgerechte Umsetzung der vom G-BA nachträglich festgelegten zVT seitens des pU innerhalb des Dossiers nicht gewährleistet werden kann. Das aktuelle Beispiel zeigt, dass es durch nachträgliche Änderungen der zVT zu Verzögerungen im Verfahren kommen kann, da die an der Nutzenbewertung beteiligten Parteien (pU, G-BA, IQWiG), eine unterschiedliche Grundlage für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens heranziehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aus Sicht von Galapagos wären Lösungsvorschläge wünschenswert, wie durch eine Änderung der zVT bedingte Verzögerungen im Verfahren oder abweichende Grundlagen für die Bewertung des Zusatznutzens verhindert werden können.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

S. I.46, Z. 7-22	Indirekte Vergleiche gegen konventionelle Therapieoptionen, Axicabtagen-Ciloleucel sowie Tisagenlecleucel Zum Zeitpunkt der Studienplanung lagen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien vor. Aufgrund der Besonderheiten der Therapie wurden die entsprechenden Studien als nicht-kontrollierte Studien geplant. Demzufolge sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nach § 35a SGB V indirekte Vergleiche heranzuziehen. BMS führte entsprechende Vergleiche gegen konventionelle (Immun-) Chemotherapien sowie gegen die aktuell als bevorzugte Therapie in den Leitlinien empfohlenen CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) und Tisagenlecleucel durch [5-7]. <u>Anmerkung des IQWiG:</u> <i>Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien von Lisocabtagen maraleucel mit von ihm als konventionell bezeichneten Therapieoptionen ist dies insbesondere darin begründet, dass die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßiger Vergleichstherapie auf Basis der unzureichenden Informationen beispielsweise zu Patientencharakteristika nicht beurteilt werden kann. Zudem liegen neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Vergleichsseite keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten vor, sodass eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich ist. Die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus</i>	
-----------------------------	--	--

verschiedenen Studien von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel sind insbesondere nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, da aufgrund von Unterschieden in Design und Ablauf der Studien die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen als nicht gegeben eingeschätzt wird.

Position Galapagos:

Die Patienten in den vorliegenden Anwendungsgebieten leiden unter einer seltenen Erkrankung und haben auf mehrfache Vorbehandlungen nicht angesprochen bzw. ein Rezidiv erlitten. Die Prognose für diese Patienten war bis zur Zulassung von CAR-T-Zelltherapien sehr schlecht. Während zuvor nur ungefähr 25% der Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung oder frühem Rezidiv von weiteren Behandlungen profitierten, werden mit den CAR-T-Zelltherapien Ansprechraten zwischen 53% und 74% erreicht. Der Vorteil zeigt sich auch beim medianen Gesamtüberleben, mit einer Steigerung von zuvor 6,9 Monaten auf nun 11,1 bis 27,3 Monate mit den CAR-T-Zelltherapien [8, 9]. Die Rekrutierung von Patienten für eine klinische Studie zur Untersuchung neuartiger und vielversprechender Therapien ist in Anwendungsgebieten wie den vorliegenden aus praktischen und ethischen Gründen mit großen Restriktionen verbunden, insbesondere hinsichtlich der prospektiven Rekrutierung eines Vergleichsarms, was in diesen Fällen oft unweigerlich die Beschränkung auf ein einarmiges Studiendesign mit sich bringt. Wenn aus diesen Gründen keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt, muss zur Einordnung von klinischen Effekten auf die beste verfügbare Evidenz abgestellt werden.

S. I.36, Z. 30-33 S. I.37, Z. 2-11	Da auch die Zulassung von Lisocabtagen maraleucel auf nicht-vergleichenden Studien beruht, stellen indirekte Vergleiche im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die beste verfügbare Evidenz dar. Infolgedessen zieht BMS für die Herleitung des Zusatznutzens verschiedene indirekte Vergleiche heran. Das IQWiG kritisiert die vorgelegten Vergleiche aus unterschiedlichen Gründen. Die Kritik seitens des IQWiG ist nicht in allen Punkten nachvollziehbar. Auf einzelne Aspekte wird im Folgenden detaillierter eingegangen. <u>Vergleich Liso-Cel vs. NDS-NHL-001</u> Bei der Studie NDS-NHL-001 handelt es sich um eine vom pU durchgeführte, nicht-interventionelle, retrospektive Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mindestens einer vorausgegangenen Therapielinie. Es wurden Patientinnen und Patienten aus klinischen Zentren und Forschungsdatenbanken in Nordamerika und Europa eingeschlossen. Die für den indirekten Vergleich verwendete angepasste qualifizierte Komparatorkohorte (aQCC-Kohorte) enthält Patientinnen und Patienten, die die wesentlichen Einschlusskriterien der Liso-Cel Zulassungsstudien erfüllten, einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0-2 aufweisen und mit Therapien behandelt wurden, die der zVT des G-BA entsprachen [5]. Nach Ansicht des IQWiG liegen <i>keine Informationen zu wichtigen Patientencharakteristika vor, anhand derer der Allgemeinzustand sowie die Therapiesituationen, in denen sich die Patientinnen und Patienten befinden, beurteilt werden könnten.</i> [...] Aufgrund der fehlenden Informationen zum Allgemeinzustand der Patientinnen	
--	--	--

<i>und Patienten kann weder die Eignung der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 für eine CAR-T-Zelltherapie noch deren Eignung für andere Therapieoptionen wie eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beurteilt werden. Damit bleibt einerseits unklar, ob die Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite bezüglich der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder andere Therapieoptionen hinreichend vergleichbar sind. Andererseits lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht ableiten, dass für die Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte die bestmögliche patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands umgesetzt wurde.</i> Bei der Studie NDS-NHL-001 handelt es sich um eine retrospektive Studie zur Generierung von Real World Evidence. Es ist davon auszugehen, dass die Therapieentscheidung für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf Grundlage der zugelassenen und in den entsprechenden Leitlinien empfohlenen Behandlungsoptionen patientenindividuell getroffen wurde. Die Verfügbarkeit der Therapieoptionen und die Behandlungsempfehlungen in Nordamerika und Europa sind ausreichend ähnlich, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann. Zudem standen dem pU die patientenindividuellen Daten zur Verfügung, um die Vergleichbarkeit der betrachteten Patientinnen und Patienten mit den Zulassungsstudien für Liso-Cel sicherzustellen. Aus Sicht von Galapagos gibt es keinen Grund, die Eignung der Patientinnen und Patienten für die jeweils gewählte Therapie zu bezweifeln. Als weiteren Kritikpunkt merkt das IQWiG an, dass es sich bei den in der aQCC-Kohorte eingesetzten Wirkstoffen/	Hinsichtlich des indirekten Vergleiches zwischen Lisocabtagen maraleucel und konventionellen Chemotherapien wurden relevante Informationen zu Patientencharakteristika der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nicht vorgelegt. So sind für 41 % der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte keine Informationen zum Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), für 96 % keine Informationen zum International-Prognostic-Index (IPI)-Score und für 29 % keine Informationen zum Krankheitsstadium nach Ann-Arbor verfügbar. Daher kann weder die Eignung der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte für eine CAR-T-Zelltherapie, noch deren Eignung für andere Therapieoptionen wie eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beurteilt werden. Es ist daher fraglich, inwiefern eine ausreichende Vergleichbarkeit zwischen der Patientenpopulation der Studie NDS-NHL-001 und den TRANSCEND-Studien gegeben war. Folglich ist unklar, inwiefern für die Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte die bestmögliche patientenindividuelle Therapie adäquat umgesetzt wurde.
---	---

S. I.37, Z. 31-34 S. I.37, Z. 36-37	Wirkstoffkombinationen <i>hauptsächlich um (Immun-) Chemotherapieregime handelt. Therapieoptionen, die im Rahmen des aktuellen deutschen Versorgungskontextes zu erwarten wären, wie z. B. Antikörper-Wirkstoffkonjugate oder CAR-T-Zelltherapien, wurden dagegen kaum oder gar nicht eingesetzt.</i> Zudem seien auch <i>gegenüber der G-BA-Festlegung teilweise abweichende geeignete Komparatoren für eine patientenindividuelle Therapie betrachtet worden.</i> Obwohl die innerhalb der aQCC-Kohorte eingesetzten Therapieregime gegenüber den zuletzt vom G-BA benannten Regimen teilweise abweichen, ist aus Sicht von Galapagos eine adäquate Umsetzung der zVT gegeben. Die Patientinnen und Patienten in der Kohorte aQCC wurden mit unterschiedlichsten Therapien behandelt, die zum Behandlungszeitpunkt zugelassen waren und den jeweils gültigen Leitlinien entsprachen [10, 11]. Die Relevanz der eingesetzten Therapien wird auch durch den G-BA bestätigt, der die konventionellen (Immun-)Chemotherapieregime auch in der im September 2022 aktualisierten zVT als geeignete Komparatoren benennt. Insofern ist die Kritik des IQWiG in Hinsicht auf die Aktualität der innerhalb der Studie eingesetzten Therapieoptionen in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext nicht nachvollziehbar. <u>Vergleich Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel</u> Bei der Studie ZUMA-1 handelt es sich um die prospektive, offene, multizentrische, einarmige Zulassungsstudie für Axicabtagen-Ciloleucel. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie-refraktärem, aggressivem NHL (spezifisch die Entitäten DLBCL inkl. transformiertes follikuläres	Weiterhin unterscheidet sich der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation deutlich zwischen der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 und der Studienpopulation der TRANSCEND-Studien. Dies deutet auf unterschiedliche Versorgungssituationen zwischen den TRANSCEND-Studien, welche ab 2016 bzw. 2018 durchgeführt wurden, und der Studie NDS-NHL-001, in welche Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose seit 2003 eingeschlossen wurden, hin. Weiterhin liegen neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie NDS-NHL-001 keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zu unerwünschten Ereignissen vor. Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber der Studie NDS-NHL-001 wird insbesondere aufgrund der relevanten Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen, sowie aufgrund fehlender Informationen über relevante Patientencharakteristika für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. In die Studie ZUMA-1 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die kein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung auf die letzte Chemotherapie zeigten oder ein Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation erlitten haben. Abweichend hiervon war in den TRANSCEND-Studien auch der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach der
---	--	---

S. I.41, Z. 26-31, Z. 33-36	Lymphom (TFL), PMBCL). Erste Patientinnen und Patienten wurden im März 2015 eingeschlossen [5]. Das IQWiG merkt an, dass gemäß S3-Leitlinie den <i>Patienten und Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Anwendung der CAR-T-Zellen in kurativer Intention eine systemische Therapie angeboten werden soll. In den Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 war eine solche Brückentherapie zwischen Leukapherese und Infusion jedoch im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel nicht erlaubt, und wurde dementsprechend bei keinem der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingesetzt. [...] In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel war eine Brückentherapie dagegen erlaubt und wurde bei 64% der Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 und bei 83% der Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND WORLD eingesetzt.</i> Die vom IQWiG angemerkte Kritik zu diesem Punkt ist aus Sicht von Galapagos nicht nachvollziehbar. Die Veröffentlichung der aktuellen S3-Leitlinie mit der dort enthaltenen Empfehlung zur Brückentherapie erfolgte erst im Oktober 2022 [7]. Die begleitenden Therapien bei der Behandlung mit Liso-Cel und Axi-Cel wurden gemäß der jeweiligen Fachinformation durchgeführt [1, 12]. Axi-Cel wurde zudem vom G-BA als eine mögliche zVT benannt, obwohl eine Brückentherapie innerhalb der Fachinformation nicht vorgesehen ist. Zudem wurden die Unterschiede hinsichtlich der Brückentherapie über eine Sensitivitätsanalyse adressiert. Unabhängig von weiteren Unterschieden hinsichtlich der entsprechenden Studienpopulationen sollte die gemäß Protokoll und Fachinformation fehlende Brückentherapie demnach keinen Einfluss auf die Akzeptanz des indirekten Vergleiches haben.	letzten Chemotherapie möglich, deren Erkrankung auf die letzte Chemotherapie angesprochen hatte. Zudem waren die Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-1 mit ca. 85 % häufiger in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor als die Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 (etwa 69 %) oder in der Studie TRANSCEND WORLD (etwa 55 %) und befanden sich auch häufiger in einer späteren Therapielinie (≥ 4) als in den Studien auf der Interventionsseite. Neben diesen relevanten Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen weist die Studie ZUMA-1 deutliche Abweichungen gegenüber den TRANSCEND-Studien hinsichtlich des Studiendesigns auf: Während in der Studie ZUMA-1 keine Brückentherapie zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion erlaubt war, erhielten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 64 % der Patientinnen und Patienten und in der Studie TRANSCEND- WORLD 83 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie. Aufgrund dieser relevanten Unterschiede zwischen den Studiendesigns sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt. Insgesamt wird aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und relevanter Unterschiede im Studiendesign der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.
--	--	---

S. I.42, Z. 26-32 S. I.43, Z. 4-10	<u>Vergleich Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel</u> Bei der Studie JULIET handelt es sich um die offene, multizentrische, einarmige Zulassungsstudie von Tisagenlecleucel. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL. Gemäß dem IQWiG <i>bestehen bezüglich des Ablaufs in den Vorbereitungen vor der Infusion des CAR-T-Zellpräparats allerdings deutliche Unterschiede im Vergleich zur Studie zu Tisagenlecleucel, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen infrage stellen. So liegen Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts des Studieneinschlusses und somit dem Beginn der Beobachtung vor. [...] Diese Unterschiede im Ablauf der Studie JULIET spiegeln sich auch in den medianen Zeiten zwischen Screening bzw. Studieneinschluss und Infusion oder Studienaustritt für die Studie JULIET wider. Wie bereits in Abschnitt I 3.1 beschrieben war die Zeit zwischen den Screening-Untersuchungen, die auch die Leukapherese umfassten, und der Infusion mit Tisagenlecleucel oder dem Studienaustritt für die Studie JULIET im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel deutlich verlängert (in der Studie JULIET im Median 112 Tage im Gegensatz zu 37 Tagen bzw. 42 Tage in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD).</i> Die Anmerkungen des IQWiG sind weitestgehend nachvollziehbar. Allerdings sind auch in der Versorgung unterschiedliche Zeiträume zwischen der Leukapherese und der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit der CAR-T-Zelltherapie zu erwarten. Insofern lässt sich auf Basis des dargestellten Vergleiches dennoch eine Abschätzung hinsichtlich der Vergleichbarkeit zwischen Liso-Cel und	Zwischen den TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET bestehen deutliche Unterschiede in den Vorbehandlungsphasen vor der Infusion des CAR-T-Zellpräparats, die die Vergleichbarkeit der
--	--	--

	Tisagenlecleucel in den Kategorien Wirksamkeit und Verträglichkeit treffen, wenn auch mit eingeschränkter Aussagekraft. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht von Galapagos sind die vorgelegten indirekten Vergleiche trotz der Limitationen für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens heranzuziehen. In der vorliegenden Behandlungssituation bei dem weit fortgeschrittenen, überwiegend deterministischen Krankheitszustand der betroffenen Patientinnen und Patienten, die einen hohen ungedeckten Bedarf an wirksamen Therapieoptionen haben, stellen sie die bestmögliche Evidenz dar. Der Vergleich gegen die konventionellen (Immun-) Chemotherapien zeigt eindrücklich den Überlebensvorteil unter der Therapie mit Liso-Cel, der bereits jetzt in der klinischen Versorgung unbestritten ist, was sich auch in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien widerspiegelt. Der Vergleich gegen die derzeit in den Leitlinien als bevorzugt zu verwendenden Therapien Axi-Cel und Tisagenlecleucel beruht auf klinischen Studien und belegt die Vergleichbarkeit mit der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapie Liso-Cel.	Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vorgelegten Auswertungen infrage stellen. Während der Zeitraum zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion in der Studie JULIET im Median 112 Tage betrug, warteten die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel 37 Tage (TRANSCEND-NHL-001) bzw. 42 Tage (TRANSCEND WORLD) auf die CAR-T-Zell-Infusion. Auch der Studieneinschluss erfolgte in der Studie JULIET mit relevantem zeitlichen Abstand zur Leukapherese, während die Patientinnen und Patienten in die TRANSCEND-Studien unmittelbar im Anschluss an die Leukapherese eingeschlossen wurden. Aufgrund dieser relevanten Unterschiede zwischen den Studiendesigns sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt. Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel, insbesondere aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit des Studiendesigns der TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.
S. II.13, Z. 5-14	Herleitung der Patientenzahlen <u>Anmerkung des IQWiG und Position Galapagos:</u> Das IQWiG weist darauf hin, dass die vom pU ermittelte Zahl der Neuerkrankungen in der Indikation des DLBCL wesentlich höher liegt (8158 im Jahr 2021) als in früheren Nutzenbewertungsverfahren. Nach Einschätzung des pU ist die Steigerung der Inzidenz auf die zunehmende Verbesserung und Differenzierung der Diagnostik und Kodierung der unterschiedlichen Lymphomentitäten zurückzuführen. Der pU legt seiner Berechnung die Fallzahlen der	

S. II.14, Z. 4-5	Neuerkrankungen aus den Jahren 2012 bis 2017 zugrunde, welche vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) auf Anfrage zur Verfügung gestellt wurden [3]. Aus Sicht von Galapagos ist sowohl die Datengrundlage, als auch die darauf basierende Berechnung der Inzidenz für das Jahr 2021 plausibel und entspricht der besten verfügbaren Evidenz. Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG bezieht sich auf die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit und ohne Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT). In diesem Berechnungsschritt (Schritt 4A und 4B) verweist der pU auf zwei Publikationen, aus welchen nicht hervorgeht, <i>auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben zurückgehen</i>. Da es bislang keine einheitlichen Kriterien zur Bestimmung der autoSZT-Eignung gibt [7], ist jedwede Schätzung des Patientenanteils, für welchen eine autoSZT in Frage kommt, mit Unsicherheit behaftet. Dessen ungeachtet ist es aus Sicht von Galapagos nicht nachvollziehbar, weshalb eine Unterteilung der Patientinnen und Patienten nach autoSZT-Eignung für die Ableitung der GKV-Zielpopulation notwendig ist, da die Indikationsstellung für eine CAR-T-Zell-Therapie unabhängig von der Eignung für eine autoSZT bzw. der Durchführung einer solchen erfolgt [1, 7].	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
-----------------------------	---	--

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation BREYANZI® 1,1–70×10⁶ Zellen/ml/1,1–70×10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. Stand der Information: April 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V zu Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9074/2022-12-01_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-867_TrG.pdf. [Zugriff am: 24.01.2023]
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A: Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6193/2022_08_22_Modul3A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf. [Zugriff am: 26.01.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung: Können sich nach einem abgeschlossenen Beratungsverfahren Änderungen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben? Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#konnen-sich-nach-einem-abgeschlossenen-beratungsverfahren-anderungen-in-der-zweckmasigen-vergleichstherapie-ergeben>. [Zugriff am: 24.01.2023]
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4A: Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6194/2022_08_22_Modul4A_Lisocabtagen_maraleucel.pdf. [Zugriff am: 27.01.2023]
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom. 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 24.01.2023]
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. 2022. Langversion 1.0. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 24.01.2023]
8. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130(16):1800-8.
9. Sheikh S, Migliorini D, Lang N. CAR T-Based Therapies in Lymphoma: A Review of Current Practice and Perspectives. *Biomedicine*. 2022;10(8).
10. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26:v116-v25.

11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) e.V. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/archive/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/version-08042021T144707>. [Zugriff am: 31.01.2022]
12. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta 0,4–2×10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand der Information: Oktober 2022.

5.6 Stellungnahme Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	03.02.2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 16.01.2023 auf der Webseite des G-BA veröffentlicht wurde (1). Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im zugelassenen Anwendungsgebiet (AWG) zur Behandlung des rezidierten oder refraktären (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (1, 2). Versorgungssituation im AWG Das DLBCL ist ein besonders aggressiv verlaufender Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome (3). Die kombinierte Immuntherapie im Rahmen der Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL hat in der Indikation enorme Behandlungsfortschritte mit sich gebracht (4-8). Jedoch erleidet ein beträchtlicher Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder spricht nicht adäquat bzw. gar nicht auf die Therapie an (9-12), sodass es sich bei diesem Patientenkollektiv um eine nur schwer behandelbare Patientenpopulation handelt. Die der Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel zugrundeliegende Zulassungspopulation adressiert exakt diese Patientinnen und Patienten, die nicht auf ihre Vortherapien angesprochen oder mindestens zwei Rezidive erlitten haben (1). Eine refraktäre Erkrankung sowie das Auftreten jedes weiteren Rezidivs geht für die Patientinnen und Patienten mit einer deutlichen Verschlechterung der Krankheitsprognose einher (4). Die Mehrheit der behandelten Patientinnen und Patienten spricht nicht oder nicht ausreichend auf weitere Therapieansätze an und verstirbt binnen weniger Monate an den Folgen dieser	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aggressiven Lymphom-Erkrankung (13). Es besteht folglich ein enorm hoher ungedeckter klinischer Bedarf an neuen Therapien in der Indikation des DLBCL. Einordnung der Stellungnahme Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Loncastuximab tesirin (Zulassungsinhaber: ADC Therapeutics (NL) B. V.) für den europäischen Markt. Loncastuximab tesirin wurde am 20.12.2022 seitens der europäischen Kommission als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des r/r DLBCL und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen (14, 15). Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Lisocabtagen maraleucel, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie für zukünftige Therapien in (angrenzenden) AWGs von allgemeiner Bedeutung sind. Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA im betreffenden AWG.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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 18-19 im Teil II der Nutzenbewertung, Absatz 3 bis 24 (Seite 18) und Absatz 1 bis 13 (Seite 19)	Zweckmäßige Vergleichstherapie Das IQWiG legt im Rahmen der Nutzenbewertung die vom G-BA bestimmte ZVT wie folgt dar (1): <i>„Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:</i> - <i>patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes</i> <i>Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:</i> - <i>ASHAP (Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin),</i> - <i>Bendamustin,</i> - <i>CEPP (Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazin),</i> - <i>CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison),</i> - <i>DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin),</i> - <i>DHAX (Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin),</i>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
	- DICEP (Dosis-intensiviertes Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin), - dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison), - ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin), - GemOx (Gemcitabin, Oxaliplatin), - GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), - Gemcitabin + Vinorelbin, - ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), - Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), - MEP (Methotrexat, Etoposid, Cisplatin), - MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), - PEPC (Prednisolon, Etoposid, Procarbazine, Cyclophosphamid), jeweils ± Rituximab; - Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, - Tafasitamab + Lenalidomid,	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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>Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patientinnen und Patienten mit CD30+ DLBCL),</i> - <i>Monotherapie Chlorambucil,</i> - <i>Monotherapie Etoposid,</i> - <i>Monotherapie Pixantron,</i> - <i>Gemcitabin + Rituximab,</i> - <i>Monotherapie Rituximab,</i> - <i>Monotherapie Ibrutinib (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL),</i> - <i>Axicabtagen-Ciloleucel,</i> - <i>Tisagenlecleucel,</i> - <i>Bestrahlung oder</i> - <i>Best supportive Care (BSC).</i> <i>Des Weiteren wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie betrachtet.“</i>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
	Anmerkung: 1. Behandlungssituation in der Drittlinie des r/r DLBCL In der Erstlinie bildet das Chemoimmuntherapie (CIT)-Schema Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (R-CHOP) den unveränderten Therapiestandard zur Erstlinienbehandlung des DLBCL und hat die Ansprechraten, insbesondere durch die Hinzunahme des gegen Cluster of Differentiation 20 (CD20)-gerichteten, monoklonalen Antikörpers Rituximab, erheblich verbessert (4-8). Allerdings sind rund 40 % der Patienten therapierefraktär oder erleiden nach vollständigem Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung ein Rezidiv (11, 12). In der Zweitlinie stellen die autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) oder nach dem zweiten Rezidiv (Drittlinie) die allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) sowie die chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Therapie die einzigen verfügbaren Behandlungsoptionen mit kurativer Absicht dar (4, 10). Für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine hämatopoetische bzw. für eine autologe SZT geeignet sind, kamen in der Vergangenheit ausschließlich palliative Behandlungen in Form von Chemoimmuntherapien bzw. Chemotherapien infrage (11, 13). Mit der Zulassung der Kombinationen Polatuzumab, Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) oder Tafasitamab und Lenalidomid (Tafa-Len)	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
	stehen den Betroffenen nun neue Behandlungsoptionen zur Verfügung (16, 17). Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) weist in einer Stellungnahme darauf hin, dass unter der Kombination Tafa-Len statistisch signifikante Ergebnisse zur Wirksamkeit vorliegen, die numerisch etwa im Bereich der CAR-T-Therapien liegen. So werden bestehende Chemoimmuntherapien bzw. Chemotherapien ab der Zweitlinie durch die zugelassenen Behandlungsoptionen Pola-BR und Tafa-Len auch in Anbetracht der besseren Verträglichkeit im klinischen Alltag abgelöst (18). Entsprechend wurde den neuen Therapieoptionen im AWG in der deutschen Leitlinie der DGHO (Onkopedia-Leitlinie; Stand: Juni 2022) sowie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF; S3-Leitlinie; Stand: Oktober 2022) Rechnung getragen (4, 10). 2. Kriterien zur Bestimmung der zVT in der Drittlinie des r/r DLBCL Zur Bestimmung der zVT werden neben dem Zulassungsstatus, auch ein bereits durch den G-BA festgestellter patientenrelevanter Nutzen berücksichtigt (19). Für das vorliegende AWG liegen insgesamt fünf Beschlüsse des G-BA vor:	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
	- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013) (20) - Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 2. Mai 2019) (21) - Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020) (22) - Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) (23) - Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022) (24) Mit Ausnahme von Pixantron wurde den zuvor genannten Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen jeweils ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen durch den G-BA attestiert. Für Pixantron gilt der Zusatznutzen als nicht belegt (20-24). Weiterhin spielt der oben beschriebene allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Bestimmung der zVT eine erhebliche Rolle. Trotz der Tatsache, dass die im Zuge der Bestimmung der zVT vom G-BA benannten Chemotherapien grundsätzlich in dem betreffenden AWG zugelassen sind, werden diese im klinischen Alltag – wie unter Punkt 1 beschrieben – nicht als gleichermaßen zweckmäßig im Vergleich zu den neuartigen Behandlungsoptionen mit teils kurativer Intention bewertet. Ein potenzieller Einsatz dieser Therapien steht folglich nicht in Konkurrenz zu den Therapielinien, in welchen vor allem die neuartigen und innovativen Therapieoptionen indiziert sind.	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum 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)
	3. Fazit Gemäß dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des durch den G-BA festgestellten Nutzens, stellen aus Sicht von Sobi daher - für Patientinnen und Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen: eine autoSZT sowie alloSZT und eine CAR-T-Therapie sowie - für Patientinnen und Patienten, die nicht für eine alloSZT infrage kommen: Pola-BR und Tafa-Len sowie unter Erfüllung von bestimmten Kriterien eine CAR-T-Therapie geeignete zVTen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie in der zugrundeliegenden Indikation dar.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A22-90 - Version 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 1491. [online]. Stand: 12.01.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6196/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf [Zugriff: 01.02.2023]. 2023.
2. Bristol-Myers Squibb (BMS) GmbH & Co. KGaA. BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. Stand: 04.2022. URL: [fachinfo.de](https://www.fachinfo.de) [Zugriff: 02.02.2023]. 2022.
3. Liu, Y., Barta, S. K. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2019; 94(5): 604-616.
4. Lenz, G., Chapuy, B., Glaß, B., Keil, F., Klapper, W. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 07.2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 01.08.2022]. 2022.
5. Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 235-242.
6. Pfreundschuh, M., Schubert, J., Ziepert, M., Schmits, R., Mohren, M. et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9(2): 105-116.
7. Salles, G., Barrett, M., Foa, R., Maurer, J., O'Brien, S. et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther* 2017; 34(10): 2232-2273.
8. Habermann, T. M., Weller, E. A., Morrison, V. A., Gascoyne, R. D., Cassileth, P. A. et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3121-3127.
9. Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepeu, G., Plantier, I. et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116(12): 2040-2045.
10. Borchmann, P., Skoetz, N. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten - Version 1.0 - AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. Stand: 10.2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf [Zugriff: 16.11.2022]. 2022.
11. Sarkozy, C., Sehn, L. H. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31(3): 209-216.
12. Sehn, L. H., Gascoyne, R. D. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015; 125(1): 22-32.
13. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800-1808.

14. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 20.12.2022 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "Zynlonta - Loncastuximab tesirin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [online]. Stand: 20.12.2022. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221220157775/dec_157775_de.pdf [Zugriff: 10.01.2023]. 2022.
15. ADC Therapeutics (NL) B.V. Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. Stand: 12.2022. 2022.
16. Incyte Biosciences Distribution B. V. MINJUVI® 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 03.2022. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 12.04.2022]. 2022.
17. Roche Registration GmbH. Polivy®: Fachinformation [online]. Stand: 12.2020. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 11.04.2022]. 2020.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V. Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid) [online]. Stand: 15.12.2021. URL: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/tafasitamab/tafasitamab-stellungnahme-20220105.pdf> [Zugriff: 04.05.2022]. 2021.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 15.12.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3007/VerfO_2022-08-18_iK_2022-12-15.pdf [Zugriff: 01.01.2023]. 2022.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pixantron. Vom 16. Mai 2013 [online]. Stand: 16.03.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1712/2013-05-16_AM-RL-XII_Pixantron_BAnz.pdf [Zugriff: 12.04.2022]. 2013.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel. Vom 2. Mai 2019 [online]. Stand: 02.05.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf [Zugriff: 12.04.2022]. 2019.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B Zell Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab). Vom 20. August 2020 [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4429/2020-08-20_AM-RL-XII_Polatuzumab-Vedotin_D-507_BAnz.pdf [Zugriff: 12.04.2022]. 2020.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom). Vom 17. September 2020 [online]. Stand: 17.09.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdf [Zugriff: 12.04.2022]. 2020.
24. 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): Tafasitamab (Diffus großzelliges B Zell Lymphom, Kombination mit Lenalidomid). Vom 3. März 2022 [online]. Stand: 03.03.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5314/2022-03-03_AM-RL-XII_Tafasitamab_D-732_BAnz.pdf [Zugriff: 12.04.2022]. 2022.

5.7 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	06. Februar 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel / Breyanzi®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus groß-zelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Am 16. Januar 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Nutzenbewertung des IQWiGs veröffentlicht, welche Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist. Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) hat 2018 mit Tisagenlecleucel das erste CAR-T Zell-Produkt in Deutschland unter anderem im Anwendungsgebiet des rezidierten oder refraktären DLBCL nach zwei oder mehr Vortherapien auf den Markt gebracht und entwickelt weitere Therapien derselben Wirkstoffklasse (ATC-Code L01XL „Antineoplastische Zell- und Gentherapie“). Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt Novartis daher zur vorliegenden Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel Stellung.	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)
S. I.13, S. I.17	Der pU zieht zur Bewertung des Zusatznutzens mehrere Studien als Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie heran, darunter auch die Studie JULIET, die die pivotale Studie für Tisagenlecleucel in der Indikation rezidiertes/refraktäres DLBCL darstellt. Das IQWiG bewertet die Vergleichbarkeit der Lisocabtagen maraleucel-Studien (im Folgenden Liso-cel) mit der JULIET-Studie als nicht gegeben und gibt dafür hauptsächlich folgende Gründe an: • Unterschiede im Ablauf der Vorbereitung zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats • Zeitpunkt des Studieneinschlusses der Patienten, Zeit zwischen Leukapherese und Infusion • Patientenfluss im Studienverlauf, Studienabbruch vor Infusion • Anzahl Patienten mit Brückentherapie Novartis stimmt dem IQWiG zu, dass sich die Studien TRANSCEND-NHL-001 und JULIET unter anderem in diesen Punkten unterscheiden. Novartis führt dies im Folgenden aus:	

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)
	• Für die Herstellung von Tisagenlecleucel kann, im Gegensatz zur Herstellung von Liso-cel ein kryokonserviertes Apheresat verwendet werden. Das bedeutet, dass der Abstand zwischen dem Zeitpunkt der Apherese und der Infusion von Tisagenlecleucel flexibel ist und nicht direkt an den Zeitpunkt der Apherese gekoppelt ist. Dies spiegelt sich auch in der Studie JULIET wider, in welcher neben explizit für die Studienteilnahme gewonnenes auch „historisches“ kryokonserviertes Apheresat verwendet werden konnte. Sämtliche Apheresate wurden in der JULIET-Studie vor der Herstellung von Tisagenlecleucel kryokonserviert. • Die Möglichkeit der Kryokonservierung des Apheresats hat dementsprechend einen Einfluss auf das Studiendesign der JULIET-Studie. So ist aufgrund der Möglichkeit, ein „historisches“ Apheresat zu verwenden, ein Einschluss der Patienten vor der Apherese weder durchgängig realisierbar noch sinnvoll, da der Faktor „Zeit zwischen Apherese und Infusion“ durch die Möglichkeit der Kryokonservierung im Gegensatz zur Anwendung von Liso-cel einen vollständig anderen Stellenwert hat.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)
	Für Tisagenlecleucel lässt sich durch die Möglichkeit, das Apharesat flexibel auch schon deutlich vor einer geplanten CAR-T-Zell-Therapie zu gewinnen, nicht automatisch ein Einfluss auf den weiteren Studienverlauf ableiten, wie vom IQWiG vermutet („Die beschriebenen Unterschiede schlagen sich auch im weiteren Studienverlauf nieder. So ist zu vermuten, dass aufgrund der längeren Wartezeit aus der Studie JULIET mehr Patientinnen und Patienten vor der Infusion der Zellen ausgeschieden sind als aus den Studien zu Lisocabtagen maraleucel, und es dadurch auch deutlich mehr Patientinnen und Patienten mit einer Brückentherapie gab.“). Es ist nicht auszuschließen, dass auch andere Gründe einen Einfluss auf den Studienverlauf der beiden verglichenen Studien haben. So ist anzumerken, dass zum Zeitpunkt der Durchführung der JULIET-Studie in den teilnehmenden Zentren noch keine weitreichende Erfahrung in der CAR-T-Zelltherapie vorlag. Die Studie TRANSCEND-NHL-001 dagegen wurde in einem Zeitraum durchgeführt, als durch die kommerzielle Verfügbarkeit von Kymriah® und Yescarta® die logistischen Abläufe, die Patientenselektion und auch insbesondere der Umgang mit typischen Nebenwirkungen	Zwischen den TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET bestehen deutliche Unterschiede in den Vorbehandlungsphasen vor der Infusion des CAR-T-Zellpräparats, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vorgelegten Auswertungen infrage stellen. Während der Zeitraum zwischen Leukapherese und CAR-T-Zell-Infusion in der Studie JULIET im Median 112 Tage betrug, warteten die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel 37 Tage (TRANSCEND-NHL-001) bzw. 42 Tage (TRANSCEND WORLD) auf die CAR-T-Zell-Infusion. Auch der Studieneinschluss erfolgte in der Studie JULIET mit relevantem zeitlichen Abstand zur Leukapherese, während die Patientinnen und Patienten in die TRANSCEND-Studien unmittelbar im Anschluss an die Leukapherese eingeschlossen wurden.

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)
	bereits in den klinischen Alltag Einzug gefunden hatten. Da diese Faktoren für den Erfolg einer CAR-T-Therapie bedeutend sind, was sich auch in den Anforderungen der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie zu CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien widerspiegelt [1], ist insbesondere der zeitliche Abstand zwischen der Durchführung der Studien ein Grund, der einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben kann.	Aufgrund dieser relevanten Unterschiede zwischen den Studiendesigns sind die Voraussetzungen für die Durchführung eines Matching-adjustierten indirekten Vergleiches nicht erfüllt. Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel, insbesondere aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit des Studiendesigns der TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen
I.17	Zur Zeit zwischen Leukapherese und Infusion merkt das IQWiG an, dass diese Zeit in der Studie JULIET mit 112 Tagen „deutlich länger [war] als die Zeit für Herstellung und Freigabe der CAR-T-Zellen gemäß Fachinformation von Tisagenlecleucel, die im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen beträgt“. Wie bereits zuvor ausführlich erläutert, ist es gängige Praxis, dass eine Apherese bei potenziell für eine Tisagenlecleucel-Therapie in Frage kommenden Patienten frühestmöglich durchgeführt wird und das Apheresat bis zur Herstellung von Kymriah gelagert wird. Demnach ist kein genereller Rückschluss vom Zeitraum zwischen Leukapherese und Infusion auf den Herstellungs- und Freigabe-Zeitraum laut Fachinformation möglich [2].	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma 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)

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. Letzte Änderung in Kraft getreten am 1.1.2023). 2023 [abgerufen am 03.02.2023]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-775/ATMP-QS-RL_Anlage%20I_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf.
2. Novartis Pharma. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand: Oktober 2022. Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022124>.

5.8 Stellungnahme Gilead Sciences GmbH

Datum	06.Februar.2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gilead Sciences GmbH ist der Meinung, dass die vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die CAR-T-Zelltherapie, Lisocabtagen-Maraleucel, den aktuellen deutschen S3-Leitlinien nicht entspricht. Der kurative Ansatz der CAR-T Therapien soll von einem palliativen Ansatz getrennt werden. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie besteht nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Bei Patient*innen mit kurativer Therapieintention im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL sollte eine CAR-T-Zelltherapie durchgeführt werden, insofern diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist [1]. Derzeit sind hierfür drei Therapieoptionen in Deutschland verfügbar: Axicabtagen Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Lisocabtagen-Maraleucel. Gemäß der Leitlinie zeigen die Daten das Potential dieser Therapieform, eine komplette Remission bei Patient*innen mit DLBCL auch in der dritten und höheren Therapielinie zu erzielen und langfristig zu erhalten [1]. Nach Progress eines DLBCL im Anschluss an eine erfolgte CAR-T-Zelltherapie oder nicht durchführbarer CAR-T-Zelltherapie soll den Patient*innen eine allogene SCT (alloSCT) angeboten werden, wobei die S3-Leitlinie anmerkt, dass Daten zur alloSCT aus prospektiv randomisierten Studien in der dritten und höheren Therapielinie in Hinblick auf Sicherheit und Effektivität im Vergleich zu einer Standardtherapie nicht existieren [1]. Die Leitlinie weist darauf hin, dass das kurative Potential der alloSCT im indirekten Vergleich ähnlich zu dem der CAR-T-Zelltherapie zu bewerten ist, jedoch Langzeitfolgen wie z. B. die chronische Graft-versus-host Erkrankung (GVHD), die als schwerwiegende Nebenwirkung eingestuft wird, bei der Therapieauswahl zu beachten ist [1].	

Stellungnehmer: Gilead

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für Patient*innen mit primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie mit kurativer Intention (sogenannte „Bridging“-Therapie) solle eine Therapie mit • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung angeboten werden. Auch in diesem Therapiesetting gibt es keine prospektiv vergleichenden Studien zu den unterschiedlichen Therapieoptionen, so dass eine individuelle Abwägung des jeweiligen Nutzen-Risiko-Verhältnisses notwendig ist.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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:	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 09.12.2022]

5.9 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.2.2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</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 16. Januar 2023 eine Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) von Bristol-Myers Squibb GmbH veröffentlicht. Lisocabtagen maraleucel ist zugelassen für Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes fest. Zugleich legt der G-BA umfassende Hinweise fest, welche Therapien er (Stand September 2022) im Rahmen einer klinischen Studie als geeignete Komparatoren erachtet. Dies wären: • ASHAP (Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin), • Bendamustin, • CEPP (Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazin), • CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison), • DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin), • DHAX (Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin), • DICEP (Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin), • dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison),	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• ESHAP (Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin), • GemOx (Gemcitabin, Oxaliplatin), • GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), • Gemcitabin + Vinorelbin, • ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), • Lenalidomid (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL), • MEP (Methotrexat, Etoposid, Cisplatin), • MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), • PEPC (Prednisolon, Etoposid, Procarbazin, Cyclophosphamid) jeweils ± Rituximab; • Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, • Tafasitamab + Lenalidomid, • Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patienten mit CD30+ DLBCL), • Monotherapie Chlorambucil, • Monotherapie Etoposid, • Monotherapie Pixantron, • Gemcitabin + Rituximab, • Monotherapie Rituximab,	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Monotherapie Ibrutinib (nur für Patienten mit non-GCB DLBCL), • Axicabtagen-Ciloleucel, • Tisagenlecleucel, • Bestrahlung • oder Best-Supportive-Care. Darüber hinaus wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene), welche gemäß Leitlinien für die vorliegende Patientenpopulation eine infrage kommende und potentiell kurative Behandlungsoptionen darstellt, als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet. Anzumerken ist, dass dem IQWiG mit dem Beschluss vom 1. Dezember 2022 vom G-BA neue Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie übermittelt wurden. Der Zeitpunkt der Veröffentlichung der Nutzenbewertung wurde daher auf den 16. Januar 2023 verschoben. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Begründet wird dies damit, dass bei den vorgelegten Vergleichen einzelner Studienarme die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht beurteilt werden könne und die Vergleichbarkeit der Patient:innen auf Interventions- und Vergleichsseite nicht gegeben sei. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen wurden 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 Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche-strategie sowie zu	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen 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 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.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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:	

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:	

Literatur:

5.10 Stellungnahme DAG-HSZT / DGHO / GLA

Datum	5. Februar 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen Maraleucel (Nutzenbewertung IQWiG vom 16.01.2023)
Stellungnahme von	<i>DAG-HSZT / DGHO / GLA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung Das IQWiG hat in seiner Bewertung vom 12.01.2023 (Nr. 1491) festgestellt, dass sich Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Lisocabtagene Maraleucel (Lisocel) zur Behandlung großzelliger B-Zell-Lymphome jenseits der zweiten Therapielinie <u>nicht</u> ergeben. Hierzu wurde das Stellungnahmeverfahren am 16.01.2023 eröffnet. Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierte Klinische Prüfungen. Solche sind bisher nicht erfolgt und in absehbarer Zeit auch nicht zu erwarten. Insofern kann der Ansatz des IQWiG nachvollzogen werden, zur Nutzenbewertung auch indirekte Evidenz zu berücksichtigen. Allerdings darf sich diese Strategie nicht auf die Zulassungsstudie und konstruierte, nicht spezifizierte Komparatoren aus dem Bereich nicht-zellulärer Therapien beschränken. Eine derartige artifizielle Bezugnahme auf die pauschalen Effekte vermeintlich zweckmäßiger Vergleichstherapien aus dem Leitlinien-Arsenal erscheint nicht zielführend; zum einen aufgrund der Vielzahl nicht zu beeinflussender oder nicht identifizierbarer Störfaktoren, zum anderen, weil sich mit den meisten der in den Leitlinien aufgeführten Optionen im Gegensatz zu Lisocel kein kurativer Therapieanspruch verbindet. Stattdessen muss die Strategie darin bestehen, eine „Positivliste“ sämtlicher Therapien im zugelassenen Indikationsfenster zu erstellen und zu überprüfen, ob für diese jeweils in publizierten Real-World-Analysen Anhaltspunkte für kuratives Potenzial gefunden werden konnten. Wenn man die anhand dieses Kriteriums unzulässigen Vergleichstherapien deselektiert, kommen aus unserer Kenntnis der Datenlage uneingeschränkt nur andere zugelassene CART-Therapien für einen zweckmäßigen Vergleich in Frage.	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG sehen wir jedoch Anhaltspunkte für einen potenziellen Zusatznutzen von Lisocel gegenüber den beiden anderen zugelassenen indikationsgleichen CART-Therapien. Vor diesem Hintergrund möchten wir folgende Ergänzungen bzw. Modifikationen des Bewertungsverfahrens vorschlagen: • Berücksichtigung der TRANSFORM-Studie zur Extrapolation der patientenrelevanten Endpunkte Ansprechrate, Lebensqualität (hier sollten die Ergebnisse aus der zweiten Linie in spätere Linien ohne nennenswertes Verzerrungsrisiko verwendbar sein) sowie des Ansprechrate, Lebensqualität und Überlebenswahrscheinlichkeit aggregierenden Endpunktes PFS mit Lisocel, und auch des Vergleichs mit der Therapiealternative sequenzielle Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoHCT • Prospektive Erfassung der gegenüber anderen CART-Therapien potenziell vorteilhaften Kriterien Ansprechrate, PFS, OS und Patient-reported Outcomes im Rahmen einer DRST-Registerstudie zur Erhärtung der bisher vorliegenden Indizien für einen Zusatznutzen. Diese könnte sich an die vom G-BA geförderte Versorgungsforschungsstudie INTEGRATE-ATMP anlehnen oder partiell innerhalb dieser erfolgen. Dies böte auch Gelegenheit, versorgungsrelevante logistische Aspekte (z.B. Zeitintervall – Produktverfügbarkeit, Herstellungsslot-Verfügbarkeit) vergleichend zu evaluieren. • Schließlich bliebe – wesentlich aufwändiger – eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung als prospektives Evaluationsinstrument. • Kontinuierliche Evaluation der in näherer Zukunft v.a. aus dem US-amerikanischen Versorgungsraum und von der EBMT zu erwartenden Real-World-Analysen mit Lisocel in der zu bewertenden Indikation. Fazit: Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG sehen wir Anhaltspunkte für einen potenziellen Zusatznutzen von Lisocel gegenüber den beiden anderen zugelassenen indikationsgleichen CART-Therapien. Zur Erhärtung dieser Indizien sollten anwendungsbegleitende Analysen	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocel gegenüber maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
patientenrelevanter Endpunkte erfolgen, die jedoch nicht zur Beeinträchtigung der Marktverfügbarkeit führen dürfen. Einen (bisher nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen gegenüber pharmakologischen und anderen zellbasierten Vergleichstherapien halten wir für gegeben. * Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.	
2. Einleitung: Grundlagen Das <i>diffuse großzellige B-Zell-Lymphom</i> (DLBCL) ist mit einer Inzidenz von 4-5 / 100000 in Europa das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom. Das DLBCL kann in jedem Lebensalter auftreten, ist mit einem Altersmedian jenseits des 70. Lebensjahrs jedoch präferenziell eine Erkrankung des älteren Menschen ¹. Es führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie bei einem Teil der Patienten Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Der Therapieanspruch ist kurativ. Therapiestandard in der Erstlinie ist eine Chemoimmuntherapie mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. Je nach patientenindividuellem Internationalem Prognostischen Index (IPI) kann damit eine Heilungsrate von 55% bis 90% erreicht werden ², so dass sich in jüngerer Zeit risikoadaptierte, IPI-geleitete Deeskalationen bzw. Intensivierungen des R-CHOP-Basisregimes etabliert haben ³ (Abbildung 1). Eine kürzlich abgeschlossene randomisierte Phase-3-Studie deutet darauf hin, dass die Behandlungsergebnisse durch die Substitution von Vincristin durch Polatuzumab Vedotin zu R-CHOP weiter verbessert werden können ⁴. Das <i>primäre mediastinale B-Zell-Lymphom</i> (PMBCL) wird in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation wie das DLBCL den großzelligen B-Zell-Lymphomen (LBCL) zugeordnet. Mit nur 2-3% der Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt stellt es eine seltene Entität dar ⁵. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren, Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Die Erkrankung ist klinisch durch den namensgebenden, in der Regel großen Mediastinaltumor charakterisiert. Der Therapieanspruch ist ebenfalls kurativ. Mit einer am DLBCL orientierten Erstlinientherapie mit R-CHOP-basierten Therapieregimen, ggf. kombiniert mit konsolidierender Radiotherapie, können Heilungsraten von >80% erwartet werden ⁶. Neuere	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studien deuten darauf hin, dass diese Ergebnisse durch dosisintensivierte R-CHOP-Modifikationen verbessert werden können und auf diese Weise die Radiotherapie entbehrlich wird ⁷. Ein bemerkenswerter Unterschied zum DLBCL ist, dass ein eventuelles Therapieversagen fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie stattfindet, während explizite Rezidive äußerst selten sind ⁶⁻⁸. Das <i>Follikuläre Lymphom (FL) Grad 3B</i> wurde (im Gegensatz zu den FL G1-3A) aufgrund der biologischen Eigenschaften traditionell den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugerechnet. Die neue WHO-Klassifikation trägt dem erstmals Rechnung, indem sie die Bezeichnung <i>Follikuläres großzelliges B-Zell-Lymphom</i> (Follicular large B-cell lymphoma, FLBL) für das vormalige FL Grad 3B einführt ⁵. Das FL 3B / FLBL ist eine sehr seltene Entität, die <1% der B-Zell-Lymphome insgesamt ausmacht ⁹. Die Behandlung orientiert sich eng an der der DLBCL und führt auch zu vergleichbaren Ergebnissen ^{3;5;9}, so dass FL 3B / FLBL im hier zu evaluierenden Indikationsfenster eine Rarität darstellen ^{10;11}. Zum besseren Verständnis werden die 3 indikationsdefinierenden Entitäten im Folgenden als <i>großzellige B-Zell-Lymphome (LBCL)</i> zusammengefasst. Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Primärtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[Alle Stadien/ alle Risikogruppen] --> B[6-8x R-CHOP] C[Bei Therapiestatifizierung nach unterschiedlichen Risikofaktoren] --> D[Alter ≤ 60 Jahre aalPI = 0] C --> E[Alter ≤ 60 Jahre aalPI = 1] C --> F[Alter ≤ 60 Jahre aalPI = 2-3] C --> G[Alter > 60 Jahre IPI 2-5] D --> H[4x R-CHOP+ 2xR] E --> I[R-ACVBP + Konsolidierung] F --> J[8 x R-CHOEP oder 6 x R-CHP + Polatuzumab] G --> K[6 x R-CHP + Polatuzumab] </pre>	Die einleitenden Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie Als Standardzweitlinientherapie des LBCL galt bei geeigneten Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität (<50% der Primärtherapieversager) eine platinhaltige Chemoimmuntherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autoSCT) ¹². Aufgrund des in der Rezidivsituation häufig nur noch schlechten Ansprechens kann die autoSCT jedoch nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten tatsächlich durchgeführt werden ^{13;14}. Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten mit einem Rückfall gerechnet werden ^{13;15}. Dies bedeutet, dass bisher allenfalls gut 10% der Primärtherapieversager in der zweiten Linie erfolgreich einer potenziell kurativen Therapie zugeführt werden konnten, und somit die große Mehrzahl der Patienten meist sehr bald eine Drittlinientherapie benötigt. Patienten, die auf intensive chemoimmuntherapiebasierte Salvage-Strategien inkl. autoSCT nicht oder nicht dauerhaft angesprochen haben, galten bisher nur mit einer zellulären Immuntherapie im	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHCT) als kurabel. Aufgrund der methodenimmanenten Toxizität eignet sich die alloHCT jedoch nur für ausgewählte jüngere Patienten (<65-70 Jahre). Bei den wenigen Patienten, die trotz grundsätzlicher Eignung dafür vorher keine autoHCT erhalten haben, könnte dieser Behandlungsweg versucht werden; die Erfolgsaussichten sind jedoch noch geringer als in der Zweitlinie ¹⁶. Außerhalb zellulärer Therapien existiert beim LBCL kein etablierter Standard mit kurativer Perspektive. Für Patienten, die keiner HCT unterzogen werden können, ist die Datenlage limitiert. Zwar suggerieren Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab oder Tafasitamab-Dauertherapie auch für diese Modalitäten für einen begrenzten Anteil der behandelten Patienten kuratives Potenzial ^{17;18}. Für Polatuzumab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie in Frage gestellt werden ¹⁹⁻²¹. Ähnliches gilt für Tafasitamab ²². Bis zum Beweis des Gegenteils ist daher davon auszugehen, dass es sich beim DLBCL nach zweimaligen Therapieversagen jenseits der Anwendbarkeit zellulärer Therapien in aller Regel um eine infauste, d.h. palliative Behandlungssituation handelt ^{3;12} (Abbildung 2). Abbildung 2: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Rezidivtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD HF[Hochdosisfähig] --> PRF[Primär refraktär/ frühes Rezidiv] HF --> SR[Spätrezidiv] PRF --> CAR1[CAR-T Zellen (Axicabtagen-Ciloleucel, Lisocabtagen-Maraleucel)] CAR1 --> CR1[CR] CR1 --> NS1[Nachsorge] SR --> HS[Hochdosistherapie mit AutoSCT] HS --> CR2[CR] CR2 --> NS1 NS1 --> PR[Progress/ Refraktarität/ Rezidiv] PR --> P1[Palliation] PR --> HS2[Hochdosistherapie mit AutoSCT] PR --> ATX[AlloTX] PR --> CAR2[CAR-T Zellen] PR --> P2[Palliation] NHF[Nicht-Hochdosisfähig] --> IT[Immunchemo- therapie] IT -- oder --> PBR[Polatuzumab + BR] PBR -- oder --> TLE[Tafasitamab + Lenalidomid] TLE --> CR3[CR] CR3 --> NS2[Nachsorge] NS2 --> PR3[Progress/ Refraktarität/ Rezidiv] PR3 --> P3[Palliation] </pre> Vor diesem Hintergrund stellt die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit rezidiertem/refraktärem LBCL in dritter oder späterer Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelasener potenziell kurativer Therapieinstrumente dar. Neben den bereits länger im Versorgungsalltag etablierten Produkten Axicabtagen Ciloleucel (Axicel) sind dies Tisagenlecleucel (Tisacel) und seit Juni 2022 auch Lisocabtagen Maraleucel (Lisocel) ^{10;23;24}. Mittlerweile konnten für Axicel in US-amerikanischen und europäischen Registerstudien die wesentlichen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse der ZUMA-1-Zulassungsstudie bestätigt werden. Danach wird zum Zeitpunkt 1 Jahr nach Axicel-Gabe regelhaft	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 35%-45% und ein Gesamtüberleben von >50% erreicht ²⁵⁻³⁰. Bemerkenswert ist, dass jenseits der 15. Monats nach Axicel-Infusion so gut wie keine Rezidivereignisse mehr auftreten ^{25;27;28;30;31}. Höhergradige Zytokinfreisetzungssyndrome (CRS) werden bei <10% der Patienten, und höhergradige Neurotoxizitäten bei immerhin 15%-30% der Patienten beobachtet, wobei das Risiko von Neurotoxizität mit Axicel höher als mit Tisacel zu sein scheint ³². Für die 3%-8% betragende Non-Relapse Mortality (NRM) sind jedoch vor allem Infektionen als Folge der teils protrahierten Neutropenien und des länger anhaltenden kombinierten T- und B-Zelldefekts nach CART-Therapie verantwortlich ^{27;28;30}. Prädiktoren eines ungünstigen Behandlungsergebnisses sind einerseits Tumoraktivitätsparameter wie die LDH, andererseits der Allgemeinzustand des Patienten zu Therapiebeginn ^{25;27;28;30-32}. Demgegenüber spielt das Lebensalter per se für das Behandlungsergebnis keine nachteilige Rolle ^{30;33}. Mittlerweile deuten relativ umfangreiche Analysen aus dem Versorgungsalltag sowohl in den USA als auch in Europa darauf hin, dass Axicel sowohl hinsichtlich der Ansprechraten als auch des progressionsfreien Überlebens Vorteile gegenüber Tisacel besitzt ^{27;28;30-33}. Mit Licocel steht nun ein drittes CAR-T-Zell-Produkt für die Behandlung des LBCL jenseits der zweiten Linie zur Verfügung. Studiendaten lassen vermuten, dass es in dieser Indikation eine vergleichbare Wirksamkeit wie Axicel bei jedoch günstigerem Toxizitätsprofil aufweist.¹⁰. Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag fehlen allerdings bisher. Mittlerweile ist Axicel auch für die <i>Zweitlinienbehandlung</i> des LBCL zugelassen, nachdem in einer Phase-3-Studie signifikante Vorteile hinsichtlich ereignisfreien Überlebens und Lebensqualität gegenüber dem bisherigen Standard (sequenzielle Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoSCT) gezeigt werden konnten ^{14;34}. Für Lisocel existieren kongruente Studienergebnisse für die zweite Linie ^{11;35}, bisher allerdings ohne entsprechende Indikationserweiterung in Europa. Da eine vorausgegangene CART-Therapie die Grundlage für eine zweckmäßige Rezidivtherapie in dritter oder späterer Linie erheblich verschieben dürfte, beziehen sich die folgenden Einlassungen ausschließlich auf CART-naive Patientenpopulationen.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 29 - I.20 - ff.	I 2 Fragestellung Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für die zu prüfende Indikation neben einer umfangreichen Aufzählung von Chemotherapien, Chemoimmuntherapien und Therapien mit zielgerichteten bzw. immunmodulierenden Substanzen die beiden schon länger zugelassenen CART-Therapien (Axicel, Tisacel) sowie die allogene und autologe Stammzelltransplantation aufgeführt. <i>Kommentar:</i> Die Prognose von Patienten mit refraktärem oder rezidierten großzelligem B-Zell-Lymphom ist grundsätzlich ungünstig. Registeranalysen zeigen übereinstimmend, dass das mediane Gesamtüberleben (OS) nach Versagen der ersten ^{36;37} oder einer späteren Therapielinie ^{38;39} ungeachtet der tatsächlich verwendeten Behandlungsstrategie (teils deutlich) weniger als ein Jahr beträgt. Allerdings überlebt jeweils ein kleinerer Anteil (ca. 10-20%) langfristig. Daraus ergibt sich, dass das DLBCL im Gegensatz zu den meisten onkologischen Systemerkrankungen auch in der Refraktär- oder Rezidivsituation potenziell heilbar zu sein scheint. Der die Prognose determinierende Parameter ist daher nicht das mediane Überleben, sondern der Anteil der Patienten mit Langzeitüberleben (biphasische bzw. plateaubildende Überlebenskurve). Insofern sollten die zweckmäßigen Vergleichstherapien auch nach diesem Kriterium ausgewählt werden, insbesondere wenn es sich um die Nutzenbewertung einer Therapie mit explizitem kurativem Anspruch wie Lisocel handelt. Belastbare Evidenz für kuratives Potenzial individueller Rezidivtherapien beim rezidierten LBCL existiert bisher nur für Transplantationen und CART-Therapien, so	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass u.E. auch nur diese als zweckmäßige Vergleichstherapien zur Beurteilung des Zusatznutzens von Lisocel herangezogen werden können.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
S. 45 - I.36 - ff.	I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz In der IQWiG-Bewertung werden sämtliche vom pU herangezogenen Vergleichskollektive als ungeeignet beurteilt und diese Einschätzung ausführlich begründet. Kommentar: Die vom IQWiG geäußerten Bedenken zur Vergleichbarkeit der <i>aQCC/NDS-NHL-001-Kohorte</i> können in wichtigen Punkten nachvollzogen werden. Dies betrifft insbesondere die fehlenden Informationen zum Allgemeinzustand und zum IPI-Score. Hinzu kommt der stark divergierende Indexzeitraum, der für die NDS-Kohorte bereits 2003 beginnt und somit zwangsläufig die in den dazwischenliegenden 15 Jahren erreichten potenziell OS-wirksamen Verbesserungen im Salvage- und Supportive-Care-Bereich außer Acht lassen muss. Aus diesem Grund können, wie in der IQWiG-Bewertung vermutet, Antikörperwirkstoffkonjugate oder andere zielgerichtete Pharmaka auch nur bestenfalls bei einem kleinen Teil der Patienten der NDS-Kohorte zum Einsatz gekommen sein. Allerdings steht auch für diese modernen Therapeutika der Nachweis kurativen Potenzials in der Drittlinientherapie des LBCL und somit therapeutischer Äquivalenz zu den CART-Produkten bisher aus (s.o.) Hinsichtlich des Vergleichs mit der ZUMA-1-Studie könnte die TRANSCEND-Kohorte tatsächlich ein etwas günstigeres Profil aufweisen. Dennoch sind auch die	Der vorgelegte indirekte Vergleich der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber der Studie NDS-NHL-001 wird insbesondere aufgrund der relevanten Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen, sowie aufgrund fehlender Informationen über relevante Patientencharakteristika für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	TRANSCEND-Populationen mit >95% Versagen zweier Vortherapien, 67% refraktärer Patienten oder solchen mit Frührezidiv nach autoHCT immer noch prognostisch sehr ungünstig. Hinzu kommt, dass bei der ZUMA-1-Studie Bridging nicht erlaubt war und somit Patienten mit dem beim LBCL nicht seltenen unmittelbaren Therapiebedarf nicht eingeschlossen werden konnten. Dies impliziert eine Selektion günstiger Risiken. Demgegenüber erhielten 59% der TRANSCEND-Population Bridgingtherapien. In der Summe muss ausweislich der Zulassungsstudien <i>beiden</i> Produkten im zugelassenen Indikationsfenster hinsichtlich Ansprechen, PFS und OS eine außerordentlich hohe Wirksamkeit mit kurativem Potenzial attestiert werden, die mit anderen zugelassenen Therapien nach der aktuellen Datenlage nicht erreicht wird und sich auch mit der publizierten Evidenz zu Transplantationsverfahren vorteilhaft vergleicht. Die vorliegenden Daten geben jedoch keine belastbaren Hinweise für Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Produkten. Auch (tatsächlich infundierte) JULIET-Population lässt sich jenseits der Prognose-dominierenden Determinanten Versagen zweier Therapielinien und hoher Anteil refraktärer Patienten nicht valide mit der TRANSCEND-Population vergleichen. Der Anteil von Patienten mit Notwendigkeit einer Bridging-Therapie war hier noch größer, das Intervall Leukapherese – CART-Infusion mit seinen unklaren Effekten auf Patientenselektion, Resistenzentwicklung und Toxizitätsexposition allerdings auch. Auch wenn das nackte PFS-Plateau der infundierten Patienten mit gut 30% nach 2 Jahren in Juliet niedriger imponiert als in ZUMA-1 und TRANSCEND mit jeweils um die 40% und auch hierzu eine Konkordanz mit Real-World-Analysen besteht ^{27;31;32;40}, lassen sich aus den Daten der Zulassungsstudien allein keine Wirksamkeitsunterschiede zwischen den 3 Produkten valide ableiten.	Insgesamt wird aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und relevanter Unterschiede im Studiendesign der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Insgesamt wird der vorgelegte indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel, insbesondere aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit des Studiendesigns der TRANSCEND-Studien und der Studie JULIET, für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf die Bewertung der Eignung der alloHCT als zweckmäßige Vergleichstherapie hat das IQWiG verzichtet. UE: Die in der IQWiG-Bewertung vorgebrachten Argumente zur eingeschränkten Vergleichbarkeit von Häufigkeit und Schweregrad des CRS zwischen den 3 Zulassungsstudien können nachvollzogen werden. Allerdings erscheint das CRS aufgrund seiner in der Regel guten Beherrschbarkeit, kurzen Dauer und insgesamt nur marginalen Bedeutung für das Gesamtoutcome der CART-Therapie aus klinischer Sicht für die Nutzenbewertung von CART-Therapien nur von geringer Relevanz. Wesentlich bedeutsamer sind die Neuro- und Hämatotoxizität sowie die mit der CART-Therapie assoziierte B- und T-Zelldefizienz ^{27;41}. Diese werden vom IQWiG in seiner Bewertung nicht berücksichtigt. Neurologische Ereignisse wurden in allen 3 Studien einheitlich nach den CTCAE-Kriterien Version 4.03 klassifiziert. Auch wenn hier ebenfalls das unterschiedliche Patientenrisikoprofil zu gewissen Verzerrungen geführt haben könnte, dürfte dieser Effekt bei weitem nicht ausreichen, um das substanziell häufigere Auftreten höhergradiger ($\geq$ Grad 3) Neurotoxizität nach Axicel (28%) im Vergleich zu Lisocel (10%) und auch Tisacel (12%) zu erklären. Diese Diskrepanz wird durch entsprechende Beobachtungen in den CART-Armen der 2L-Phase-3-Studien bestätigt, in den höhergradige Neurotoxizität in 21% (Axicel, ZUMA-7) bzw. 12% (Lisocel, TRANSFORM) der Anwendungen berichtet wurde ^{11;34}. Angaben zu persistierender Neutropenie Grad ≥ 3 1 bzw. 3 Monate nach CART-Gabe lauten 17%/3% in TRANSCEND gegenüber 26%/11% in ZUMA-1 und 24%/0% in JULIET. Das Risiko von Grad ≥ 3 Neutropeniepersistenzen wird durch Vorverlagerung der CART-Therapie in die zweite Therapielinie nicht erkennbar vermindert: TRANSFORM (37%/18%) bzw. ZUMA-7 (26% / nicht berichtet): Insgesamt ergeben sich	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aus diesen Daten keine belastbaren Hinweise für einen differenziellen Effekt der verschiedenen zugelassenen CART-Therapien auf das Risiko persistierender Neutropenien.. .	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
S. 57 - I.47 -	I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocel in der zu bewertenden Indikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen. <i>Kommentar:</i> Die Herausforderung des aktuellen Verfahrens besteht zweifellos darin, eine Nutzenbewertung in Abwesenheit von Studien hoher Evidenzstärke durchzuführen, namentlich randomisierten Klinischen Prüfungen. Solche sind weiterhin nicht erfolgt und dürften in absehbarer Zeit mit den derzeit zugelassenen Salvage-Therapiestandards jenseits der zweiten Therapielinie auch nicht stattfinden. Die alternative potenziell kurative zelluläre Immuntherapie alloHCT kommt aufgrund Ihrer Verträglichkeitsnachteile hierfür nicht in Frage ⁴²⁻⁴⁵. Eine autoHCT dürfte bei der großen Mehrzahl der Patienten in dieser Behandlungssituation weder möglich noch medizinisch sinnvoll sein. Dies umso mehr, als die Daten der TRANSFORM- und ZUMA-7-Studien in zweiter Behandlungslinie auf eine signifikante Überlegenheit von CART-Therapien gegenüber einer auf eine autoHCT abzielende Therapiestrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte hindeuten ^{11;14;35}. Vergleichende Studien von Lisocel mit den in der zu bewerteten Indikation bereits länger zugelassenen CART-Therapien sind	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	angesichts der internationalen Zulassungs- und Vergütungsszenarien in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Vor diesem Hintergrund könnte die Konsequenz sein, sich auf den Standpunkt zu stellen, dass unter diesen Umständen eine Zusatznutzenbewertung grundsätzlich nicht möglich ist. Allerdings birgt diese puristische Sichtweise die Gefahr, dass einem großen Teil betroffener Patienten eine potenziell kurative Behandlungsoption, die gegenüber Axicel eine bessere Verträglichkeit und gegenüber Tisacel eine bessere Wirksamkeit aufweisen könnte, bei ansonsten ausschließlich palliativen Alternativen vorenthalten wird. Allein aus Gründen der Versorgungssicherheit erscheint es angezeigt, angesichts des komplexen und vielfältigen Störungen gegenüber anfälligen Herstellungsprozesses von CART-Therapien eine weitere Alternative marktverfügbar zu haben. Dies auch, weil sich bei der zusätzlichen Verfügbarkeit eines weiteren Produkts die Gesamtzahl der zu finanzierenden CART-Therapien im hier zu bewertenden Indikationsfenster aufgrund der limitierten Anzahl der zu behandelnden Fälle nicht erhöhen dürfte. Insofern kann der Ansatz des IQWiG nachvollzogen werden, zur Nutzenbewertung auch indirekte Evidenz zu berücksichtigen. Allerdings darf sich diese Strategie nicht auf die Zulassungsstudie und konstruierte, nicht spezifizierte Komparatoren aus dem Bereich nicht-zellulärer Therapien beschränken. Eine derartige artifizielle Bezugnahme auf die pauschalen Effekte vermeintlich zweckmäßiger Vergleichstherapien aus dem Leitlinien-Arsenal erscheint nicht zielführend; zum einen aufgrund der Vielzahl nicht zu beeinflussender oder nicht identifizierbarer Störfaktoren, zum anderen, weil sich mit den meisten der in den Leitlinien aufgeführten Optionen im Gegensatz zu Lisocel kein kurativer Therapieanspruch verbindet. Stattdessen muss die Strategie darin bestehen, eine „Positivliste“ sämtlicher Therapien im zugelassenen Indikationsfenster zu erstellen und zu überprüfen, ob für diese jeweils in publizierten Real-World-Analysen Anhaltspunkte für kuratives Potenzial gefunden werden konnten. Wenn man die	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	anhand dieses Kriteriums unzweckmäßigen Vergleichstherapien deselektioniert, kommen aus unserer Kenntnis der Datenlage uneingeschränkt nur andere zugelassene CART-Therapien für einen zweckmäßigen Vergleich in Frage. Vor diesem Hintergrund möchten wir folgende Ergänzungen bzw. Modifikationen des Bewertungsverfahrens vorschlagen: • Berücksichtigung der TRANSFORM-Studie zur Extrapolation der patientenrelevanten Endpunkte Ansprechrates, Lebensqualität (hier sollten die Ergebnisse aus der zweiten Linie in spätere Linien ohne nennenswertes Verzerrungsrisiko extrapolierbar sein) sowie des Ansprechrates, Lebensqualität und Überlebenswahrscheinlichkeit aggregierenden Endpunktes PFS, und auch des Vergleichs mit der Therapiealternative sequenzielle Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoHCT • Prospektive Erfassung der gegenüber anderen CART-Therapien potenziell vorteilhaften Kriterien Ansprechrates, PFS, OS und Patient-reported Outcomes im Rahmen einer DRST-Registerstudie zur Erhärtung der bisher vorliegenden Indizien für einen Zusatznutzen. Diese könnte sich an die vom G-BA geförderte Versorgungsforschungsstudie INTEGRATE-ATMP anlehnen oder partiell innerhalb dieser erfolgen. Dies böte auch Gelegenheit, versorgungsrelevante logistische Aspekte (z.B. Zeitintervall – Produktverfügbarkeit, Herstellungsslot-Verfügbarkeit) vergleichend zu evaluieren. • Schließlich bliebe – wesentlich aufwändiger – eine Anwendungsbegleitende Datenerhebung als prospektives Evaluationsinstrument. • Kontinuierliche Evaluation der in näherer Zukunft v.a. aus dem US-amerikanischen Versorgungsraum und von der EBMT zu erwartenden Real-World-Analysen mit Lisocel in der zu bewertenden Indikation.	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit: Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG sehen wir Anhaltspunkte für einen potenziellen Zusatznutzen von Lisocel gegenüber den beiden anderen zugelassenen indikationsgleichen CART-Therapien. Zur Erhärtung dieser Indizien sollten anwendungsbegleitende Analysen patientenrelevanter Endpunkte erfolgen, die jedoch nicht zur Beeinträchtigung der Marktverfügbarkeit führen dürfen. Einen (bisher nicht quantifizierbaren) Zusatznutzen gegenüber pharmakologischen und anderen zellbasierten Vergleichstherapien halten wir für gegeben.	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nach §35 a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-3734.
2. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:2373-2380.
3. Lenz, G., Chapuy, B., Glass, B., Keil, F., Klapper, W., Nickelsen, M., Schmidberger, H., Schmitt, C. A., and Urban, N. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Onkopedia . 1-7-2022. Ref Type: Online Source
4. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:351-361.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.
6. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132:782-790.
7. Camus V, Rossi C, Sesques P et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv.* 2021;5:3862-3872.
8. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann.Oncol.* 2011;22:664-670.
9. Koch K, Hoster E, Ziepert M et al. Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: a joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Ann Oncol* 2016;27:1323-1329.
10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839-852.
11. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399:2294-2308.
12. Lenz, G., Fridrik, M. A., Klapper, W., Schmitz, N., and Glass, B. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. Onkopedia Leitlinien. 30-8-2019. Ref Type: Online Source
13. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J.Clin.Oncol.* 2017;35:544-551.
14. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022;140:2248-2260.
15. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:365-371.

16. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:51-57.
17. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:155-165.
18. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106:2417-2426.
19. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv.* 2021;5:2707-2716.
20. Northend M, Wilson W, Osborne W et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv.* 2022;6:2920-2926.
21. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6:533-543.
22. Qualls D, Buege MJ, Dao P et al. Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R LBCL): Real World Outcomes in a Multicenter Retrospective Study [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2023;140:323.
23. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:31-42.
24. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2019;380:45-56.
25. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:3119-3128.
26. Jacobson CA, Hunter BD, Redd R et al. Axicabtagene Ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:3095-3106.
27. Bethge WA, Martus P, Schmitt M et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022;140:349-358.
28. Kuhn A, Roddie C, Kirkwood AA et al. A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. *Br.J.Haematol.* 2022;198:492-502.
29. Kwon M, Iacoboni G, Reguera JL et al. Axicabtagene ciloleucel compared to tisagenlecleucel for the treatment of aggressive B-cell lymphoma. *Haematologica* 2023;108:110-121.
30. Jacobson CA, Locke FL, Ma L et al. Real-world Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B-Cell Lymphoma in the United States. *Transplant.Cell Ther.* 2022;28:581.e1-581.e8.
31. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nat.Med.* 2022;28:2145-2154.
32. Landsburg DJ, Erigault M, Heim M et al. Real-World Outcomes for Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Treated with Commercial Tisagenlecleucel: Subgroup Analyses from the CIBMTR Registry [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2022;140:656.

33. Dreger P, Holtick U, Subklewe M et al. Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience. Bone Marrow Transplant. 2022
34. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N.Engl.J.Med. 2022;386:640-654.
35. Abramson JS, Solomon SR, Arnason JE et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of phase 3 TRANSFORM study. Blood 2022
36. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH et al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. Ann.Oncol. 2017;28:3058-3064.
37. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. Ann.Oncol. 2018;29:1822-1827.
38. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. Bone Marrow Transplant. 2017;52:216-221.
39. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017;130:1800-1808.
40. Pasquini MC, Hu ZH, Curran K et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv. 2020;4:5414-5424.
41. Rejeski K, Perez PA, Sesques P et al. CAR-HEMATOTOX: A model for CAR T-cell related hematological toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Blood 2021;138:2499-2513.
42. Dreger P, Dietrich S, Schubert ML et al. CAR T cells or allogeneic transplantation as standard of care for advanced large B-cell lymphoma: an intent-to-treat comparison. Blood Adv. 2020;4:6157-6168.
43. Glass B, Sureda A, Boumendil A et al. Allogeneic stem cell transplantation or CART therapy in $\geq$ third line treatment of large B cell lymphoma (LBCL) [abstract]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2022;140:3344.
44. Hamadani M, Gopal AK, Pasquini MC et al. Allogeneic Transplant and CAR-T Therapy After Autologous Transplant Failure in DLBCL: A Noncomparative Cohort Analysis. Blood Adv. 2022;6:486-494.
45. Dreger P, Fenske TS, Montoto S et al. Cellular immunotherapy for refractory DLBCL in the CART era: still a role for allogeneic transplantation? Biol.Blood Marrow Transplant. 2020;26:e77-e85.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Lisocabtagen maraleucel

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 20. Februar 2023

von 11.00 Uhr bis 11.59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Glogger

Frau Pedretti

Herr Dr. Bluhmki

Angemeldeter Teilnehmender für die **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Ayuk

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

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Dreger

Herr Prof. Dr. Glaß

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

Frau Dr. Famulla

Frau Pohl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Hecker

Frau Shubina

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Riplinger

Herr Dr. Eggebrecht

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Herr Dr. Rosin

Frau Helf

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Schütz

Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Granzin

Frau Dr. Templin

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Finzsch

Frau Dr. Prasad

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag. Wir beschäftigen uns jetzt mit Lisocabtagen maraleucel.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. Januar des laufenden Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, zum anderen die DAG-HSZT, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die GLA in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie AbbVie Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma AG, Galapagos Biopharma Germany, Swedish Orphan Biovitrum, Novartis Pharma, Gilead Sciences und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss jetzt, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Bristol-Myers Squibb, sind Frau Dr. Möhlenbrink, Frau Glogger, Frau Pedretti und Herr Dr. Bluhmki anwesend. Herr Professor Dr. Ayuk für die GLA sowie Herr Professor Dr. Chapuy für die DGHO fehlen. Herr Professor Dr. Wörmann für die DGHO fehlt auch noch; er war in der vorherigen Anhörung noch da. Herrn Professor Dr. Dreger und Herrn Professor Dr. Glaß für die DAG-HSZT sehe ich. Darüber hinaus sind Frau Dr. Famulla und Frau Pohl für AbbVie, Frau Hecker und Frau Shubina für MSD sowie Frau Dr. Riplinger und Herr Dr. Eggebrecht für Roche anwesend. Bei Herrn Dr. Rosin für Galapagos mache ich ein Fragezeichen. Frau Helf für Galapagos, Frau Dr. Schütz und Frau Dr. Thomsen für Swedish Orphan, Herr Dr. Granzin und Frau Dr. Templin für Novartis, Herr Dr. Finzsch und Frau Dr. Prasad für Gilead sowie Herr Bussilliat für den vfa sind zugeschaltet. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Nein.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zur Dossierbewertung und zum Wirkstoff einzuführen. Danach würden wir in die übliche Frage- und Antwort-Runde einsteigen. Wer beginnt für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, hier noch einmal auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte einzugehen.

Mein Name ist Mona Glogger, ich leite bei Bristol-Myers Squibb den Bereich Market Access Hämatologie. Ich stelle kurz meine Kolleginnen und Kollegen vor, die mich heute hier begleiten. Herr Dr. Bluhmki beantwortet gerne Ihre Fragen zur Statistik, Frau Pedretti ist für Fragestellungen rund um das Dossier und zur Versorgung verantwortlich, und Frau Dr. Möhlenbrink steht für Fragen zu medizinischen Aspekten zur Verfügung.

Bei dem heute hier zu diskutierenden Wirkstoff Liso-cel handelt es sich um eine CAR-T-Zell-Therapie zur Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, des primären mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms und des follikulären Lymphoms Grad 3B bei Patientinnen und Patienten ab der dritten Therapielinie.

Lassen Sie mich ganz kurz etwas zur Behandlungssituation sagen. CAR-T-Zell-Therapien haben sich beim rezidierten, refraktären, aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom seit einiger Zeit als Therapie der Wahl für alle dafür geeigneten Patientinnen und Patienten etabliert. Mit einer einmaligen Infusion können bisher nicht erreichte krankheitsfreie Zeiten und in vielen Fällen eine Heilung erzielt werden. Mit Axi-cel und Tisa-cel stehen bereits seit geraumer Zeit zwei CAR-T-Zell-Therapien für ein ähnliches Anwendungsgebiet zur Verfügung, sodass aus unserer Perspektive die Wirksamkeit und Sicherheit und damit auch der Zusatznutzen am geeignetsten im Vergleich zwischen den CAR-T-Zell-Therapien zu betrachten ist. Die weiteren Therapiemöglichkeiten sind – bis auf die Stammzelltransplantation – allesamt rein palliativ und stellen damit keine adäquate Therapiealternative dar.

Die Frage, um die es in der Behandlungssituation nun geht, ist: Wofür benötigen wir das dritte CAR-T? Wir sind davon überzeugt, dass mit Liso-cel ein ausgeglichenes CAR-T zur Verfügung steht, das für eine breite Patientenpopulation ohne eingeschränkte Wirksamkeit und mit einem kurativen Potenzial eine sichere Therapiealternative zu den anderen beiden darstellt.

Das bringt mich nun zu der aus unserer Sicht heute zentralen Fragestellung: Wie lässt sich der Zusatznutzen von Liso-cel gegenüber den anderen beiden CAR-T-Zell-Therapien sowie den konventionellen Therapien darstellen? In Summe zeigen alle von uns vorgelegten indirekten Vergleiche robuste und konsistente Effekte mit zum Teil deutlichen und signifikanten Vorteilen von Liso-cel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und erlauben damit die Ableitung eines Zusatznutzens. Insgesamt sind die für den Vergleich herangezogenen Studien aus unserer Sicht ausreichend ähnlich und die verfügbaren Daten vollständig genug, sodass sie grundsätzlich einen validen indirekten Vergleich erlauben. Zum einen lagen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Studien vor; zum anderen wurde kleinen bestehenden Unterschieden durch die statistische Methodik sowie durch spezifische Sensitivitätsanalysen begegnet. Mit diesen Maßnahmen wurde sichergestellt, dass eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen hinsichtlich einer Vielzahl an systematisch identifizierten und durch klinische Experten bewerteten, potenziell prognostisch relevanten Faktoren gewährleistet ist.

In Bezug auf die konkreten Analysen selbst sind wir der Ansicht, dass sich die erheblichen Vorteile von Liso-cel in einer Größenordnung bewegen, die nicht ausschließlich zufällig sein kann. Die durchgeführten Analysen erlauben uns daher eine zuverlässige Einschätzung des Zusatznutzens von Liso-cel auf Basis der bestverfügbaren Evidenz. Wie stellt sich dieser deutliche Vorteil von Liso-cel nun konkret dar? Im Vergleich zu konventionellen, überwiegend palliativen Therapieoptionen bestätigte Liso-cel auf Basis patientenindividueller Daten eindrücklich das große Potenzial der CAR-T-Zell-Therapien in dieser Therapiesituation. Nach einer einmaligen Infusion von Liso-cel reduzierte sich das Sterberisiko signifikant, und ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten zeigte ein rezidivfreies Langzeitüberleben. Dies deckt sich auch mit den klinischen Erfahrungen, die in den letzten Jahren mit der Produktklasse an sich gemacht wurden, was letztlich dazu führte, dass sich die CAR-T-Zell-Therapie als Therapieoption mit kurativem Potenzial als Therapiestandard im Anwendungsgebiet etabliert hat.

Daraus ergibt sich direkt die zweite wesentliche Fragestellung, nämlich wie sich Liso-cel im Kontext anderer CAR-T-Zell-Therapien einordnen lässt. Beide verfügbaren Produkte wurden hier bereits diskutiert und bewertet. Auf Basis dieser Datenlage wurden sogenannte MAICs durchgeführt, die eine vergleichende Betrachtung erlauben. In den Analysen gegenüber Axi-cel zeigte Liso-cel eine deutlich bessere Verträglichkeit. Als Beispiel hierfür sei genannt, dass das Risiko für das Auftreten einer schweren neurologischen Toxizität im Vergleich zu Axi-cel um bis zu 95 Prozent reduziert war. Der Effekt ist nicht nur in der Größenordnung relevant, sondern auch insofern von klinischer Bedeutung, als dass die Wirksamkeit der beiden Produkte im Hinblick auf das Gesamtüberleben und das Gesamtansprechen vergleichbar war. Im Vergleich zu Tisa-cel zeigte Liso-cel eine erheblich bessere Wirksamkeit mit einem um bis zu 46 Prozent reduzierten Sterberisiko. Interessanterweise geht die bessere Wirksamkeit von Liso-cel im Vergleich zu Tisa-cel nicht mit einer höheren Rate von Nebenwirkungen oder schwerwiegenderen Nebenwirkungen einher.

Zusammenfassend zeigen die Analysen konsistente Effekte in signifikanten Größenordnungen zugunsten der Wirksamkeit und Sicherheit von Liso-cel. Damit eignen sich die durchgeführten indirekten Vergleiche als bestverfügbare Evidenz, um mit hinreichender Sicherheit zu sagen, dass Liso-cel einen Zusatznutzen im Vergleich zu den aktuellen Therapieoptionen aufweist. Damit haben wir mit Liso-cel ein Produkt mit einer relevanten klinischen Bedeutung für eine breite Patientenpopulation inklusive Patientinnen und Patienten mit Hochrisikofaktoren oder

Komorbiditäten, für die eine wirksame und zugleich verträgliche Therapie mit kurativer Intention angezeigt ist.

Meine Damen und Herren, vielen Dank, dass wir noch mal die Möglichkeit bekommen haben, unsere Sichtweise darzulegen und auf den Stellenwert von Liso-cel und die Relevanz der durchgeführten indirekten Vergleiche einzugehen. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Glogger. – Ich stelle zunächst fest, dass Herr Professor Chapuy seit 11:04 Uhr auch anwesend ist.

Meine erste Frage geht an die drei Kliniker. Sie haben in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme ja ausgeführt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet aus Ihrer Sicht nur andere CAR-T-Zell-Therapien oder eine Stammzelltransplantation als zVT infrage kommen. Deshalb die Frage, auf die Frau Glogger ja auch schon eingegangen ist: Welchen Stellenwert haben die in der retrospektiven Studie eingesetzten Chemoimmuntherapien, und inwieweit repräsentieren diese überhaupt noch den aktuellen Versorgungskontext?

Dann zu einem weiteren Punkt, auf den Frau Glogger eingegangen ist: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Liso-cel im vorliegenden Anwendungsgebiet im Verhältnis zu den beiden anderen CAR-T-Zell-Produkten, also Axi-cel und Tisa-cel, ein? Gibt es hier aus Ihrer Sicht die Unterschiede, die Frau Glogger eben adressiert hat? – Ich sehe, dass sich Herr Professor Dreger und Herr Professor Glaß als Erstes gemeldet haben. Bitte schön, Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Es ist ja in unserer Stellungnahme schon ausgeführt, dass wir nicht glauben, dass die seinerzeit eingesetzten, meist ja zum Bridging zur autologen Stammzelltransplantation gedachten platinbasierten Chemoimmuntherapien per se ein kuratives Potenzial haben. In der dritten Linie ist auch die autologe Transplantation meist kein realistisches Ziel mehr, weil gerade diese frühen Rezidive, mit denen wir es meistens zu tun haben, ja doch chemotherapieresistent sind. Das spiegelt sich ja auch in den großen randomisierten Studien zur zweiten Linie wider, namentlich TRANSFORM und ZUMA-7, in denen ja deutlich wird, dass diese Strategie der CAR-T-Zell-Therapie deutlich unterlegen ist. Das wissen wir in der Form natürlich nicht für die dritte und weitere Linien; aber ich denke, da darf man einiges extrapolieren.

Dann gibt es neuere Therapien, sogenannte zielgerichtete Therapien; Polatuzumab und Tafasitamab sind zurzeit die vielleicht interessantesten oder wichtigsten, die zugelassen sind. Bei diesen Therapien hat sich zwar in den Zulassungsstudien anfangs auch ein gewisses Plateau angedeutet, wobei Tafasitamab sicher ein anderes Patientenkollektiv adressierte als das, das jetzt hier eigentlich im Fokus steht. In Real-World-Analysen, wie wir sie mittlerweile für Polatuzumab eigentlich schon ganz gut, für Tafasitamab nur im Abstract gesehen haben, hat man aber nicht das Gefühl, dass hier das kurative Versprechen tatsächlich eingelöst werden kann, weswegen wir das auch nicht als, ich sage mal, zweckmäßige Vergleichstherapie einstufen würden. Diese muss nämlich das einlösen, was die CAR-T-Zellen sämtlich versprechen, wenn natürlich auch nur für eine Minderheit der Patienten, nämlich die Heilung in dieser ja weit fortgeschrittenen und ansonsten – abgesehen von der allogenen Stammzelltransplantation – inkurablen Situation. Deswegen also diese beiden Vergleiche.

Wie wir auch in der Stellungnahme dargelegt haben, würden wir es, obwohl die Evidenz für diese Postulate natürlich ausbaufähig ist, mittlerweile ja schon aus eigener Erfahrung auch so sehen, dass sich gerade die Neurotoxizität von Liso-cel günstiger darzustellen scheint als die von Axi-cel, während die Wirksamkeit vergleichbar scheint. Da gibt es ja größere Real-World-Analysen aus unserem Bereich, aus unserem Versorgungsalltag, aber auch von den Franzosen, die dann doch einigermaßen überzeugend zeigen, dass die Wirksamkeit von Axi-cel besser ist. Ich denke, nach den bisherigen Daten lässt sich das auf Liso-cel extrapolieren, natürlich ohne dass es schon harte Evidenz dazu gäbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Ich stelle fest: Herr Wörmann ist seit 11:12 Uhr auch zugeschaltet. – Jetzt hat Herr Professor Glaß das Wort.

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Von meiner Seite zu den Ausführungen von Peter Dreger vielleicht nur ein paar Ergänzungen. Im Grunde stimme ich all dem zu, was Peter ausgeführt hat; wir haben ja eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben.

Ich will kurz auf die allogene Stammzelltransplantation eingehen, die in diesem Setting prinzipiell auch einen kurativen Aspekt hat. Wir haben aktuell mit den beiden anderen, schon länger im Markt etablierten CAR-T-Zell-Therapien bei der EBMT mit hinreichend großen Patientenzahlen einen Vergleich durchgeführt. Das ist als Abstract veröffentlicht, an dem Manuskript schreiben wir gerade; das ist auch in unserer Stellungnahme aufgeführt. Dabei zeigt sich, dass in der dritten Therapielinie für die Niedrigrisikopatienten insgesamt ein sehr großer Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zugunsten der CAR-T-Zell-Therapien besteht, und bei den Hochrisikopatienten steht es ungefähr pari, was den kurativen Aspekt, also die Overall-Survival-Rate und auch das PFS, angeht. Der Unterschied liegt darin, dass die Toxizitäten der allogenen Stammzelltransplantation nach wie vor erheblich höher sind, was insbesondere bei Niedrigrisikopatienten zum Tragen kommt, sodass wir daraus insgesamt die Konklusion gezogen haben, dass den Patienten in der dritten Therapielinie aus Sicherheitsgründen präferenziell immer die CAR-T-Zell-Therapie angeboten werden sollte und die allogene Stammzelltransplantation als Reserveoption insbesondere für ein Rezidiv nach durchgeführter CAR-T-Zell-Therapie weiterhin eine Rolle spielen wird. – Das war die erste Anmerkung.

Die zweite Anmerkung, vielleicht genereller Natur: Das Problem ist, dass vom IQWiG der Evidenzgrad kritisiert worden ist. Das ist sicherlich zutreffend. Im Gegensatz zu Peter würde ich allerdings sagen, dass das nicht so richtig ausbaufähig ist, und zwar aus folgendem Grund: Komparative Studien mit CAR-T-Zell-Therapien oder auch der allogenen Transplantation und den klassischen Immunchemotherapien wird es auch in Zukunft nicht geben, weil solche Studien von keiner Ethikkommission akzeptiert werden würden. Sie können kurative Therapien mit einem Potenzial von 30 bis 40 Prozent Langzeitüberleben nicht in Beziehung zu Therapien setzen, bei denen bisher eben kein Langzeitüberleben darstellbar war, weder in Real-World-Analysen noch in Studien, sodass es diese Studie nie geben wird und auch nicht geben kann. Man muss sich bei dieser Fragestellung mit dem an Evidenz begnügen, was jetzt zur Verfügung steht.

Der letzte Aspekt: Bei diesen neuen Therapien ist die Situation etwas undurchsichtiger. Aus meiner Sicht jedenfalls es ist nicht ganz vom Tisch, dass einzelne Patienten auch mit Polatuzumab Vedotin, Tafasitamab und Lenalidomid eine Langzeitremission erreichen können. Aber was jetzt schon klar ist – da würde ich Peter Dreger vollkommen recht geben –: Das spielt quantitativ in einer völlig anderen Liga als die CAR-T-Zell-Therapie, und damit würden sich nach meiner Meinung auch unmittelbare Studien mit den etablierten und zugelassenen Therapien zumindest in der dritten Therapielinie verbieten. Es gibt neue Dinge am Horizont, bei denen es anders aussieht, aber bispezifische Antikörper sind eben noch nicht in der Versorgungsrealität angekommen. Darum können wir sie, glaube ich, heute hier nicht diskutieren.

Das wäre meine Stellungnahme. Was den Vergleich der verschiedenen CAR-T-Zell-Therapien angeht, hat Peter alles gesagt, was dazu auch aus meiner Sicht zu sagen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Chapuy, haben Sie noch Ergänzungen? Sie hatten sich nicht gemeldet, aber Sie haben jetzt gerade mehrfach genickt.

Herr Prof. Chapuy (DGHO): Es ist immer schwierig, nach Peter und Bertram, die das ja schon relativ eloquent und ausführlich zusammengefasst haben, noch was hinzuzufügen. Ich würde

einfach sagen, dass ich den Inhalt teile und für Rückfragen Ihrerseits gerne zur Verfügung stehe.

Aus meiner Sicht ist es ganz klar so, wie beide gesagt haben: Man muss in der letzten Therapielinie ja gucken, was das Therapieziel ist. Wenn man ein kuratives Therapieziel hat, brauchen die Patienten eine CAR-T-Zell-Therapie. Ich glaube, alle anderen diskutierten Optionen sind, wie von beiden Vorrednern dargestellt, nicht kurativ. Ich würde es einfach ganz kurz dabei belassen, kann es aber gerne ausführen, wenn es da Rückfragen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, von Ihnen noch eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht nur zum methodischen Aspekt, damit wir konsistent mit dem sind, was wir auch in den letzten Jahren schon gesagt haben: Es geht uns bei dieser Therapie um die Überlebensrate und um die ereignisfreie Überlebensrate zum Beispiel nach zwei Jahren. Es geht nicht um eine Verschiebung von Mittelwerten, sondern es geht um die Rate der Patienten, die ereignisfrei oder ohne Krankheit überleben. Das ist, glaube ich, das, was wir hier fordern; das ist das, worauf alle abgehoben haben. Das sieht im Moment mit diesem Präparat sehr beeindruckend und deutlich besser als mit den Alternativen aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich in die Runde. – Frau Zaulig von der DKG bitte.

Frau Zaulig: Ich habe drei Fragen an die Kliniker. Meine erste Frage zielt auf die neurologische Toxizität ab, und zwar würden wir gerne wissen, wie die Kliniker die neurologische Toxizität im Vergleich von Axicabtagen zu Lisocabtagen beurteilen und welche Relevanz das für die Praxis hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Das ist ja eben schon mal angesprochen worden. – Wir fangen mit Herrn Dreger an; dann folgen Herr Chapuy und dann Herr Glaß.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Wir hatten es in der Tat schon kurz erwähnt: Es gibt keine Real-World-Daten zu Liso, zumindest keine belastbaren, sodass wir hier auf die Studiendaten angewiesen sind. Diese stimmen aber ja konsistent über beide Studien – die Zulassungsstudie für die dritte und weitere Linien und die randomisierte Studie für die zweite Linie – im Hinblick auf die höhergradigen Neurotoxizitäten, die die Patienten und die behandelnden Ärzte vor Probleme stellen können, dahin gehend überein, dass diese mit Liso-cel normalerweise im einstelligen Bereich verbleiben, während sie bei Axi-cel doch relativ gut reproduzierbar sind – das betrifft ältere Patienten sicher mehr als jüngere – und eher im zweistelligen Bereich, also bei 20 bis teilweise 30 Prozent verbleiben. Das macht für das Handling und auch, ich sage mal, für den Patientenkomfort schon einen Unterschied.

Die Risiken, die damit verbunden sind, sind ja meist keine direkten neurologischen, sondern ergeben sich dann eher aus der Behandlung heraus. Da muss dann mit Steroiden gearbeitet werden; das erhöht wiederum die Immunsuppression; das erhöht wiederum das Infektionsrisiko. Wir konnten bei der GLA ja zeigen, dass die Patienten, die entweder eine lang dauernde Neutropenie – das ist ja das, was alle drei Produkte verursachen – und/oder eine höhergradige Neurotoxizität aufweisen, einfach ein höheres Risiko der Non-Relapse Mortality haben. Das bildet sich ja auch ein bisschen in den entsprechenden Daten ab, die wir bisher kennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Genau. Es ist ja kein Zufall, sondern per Design so. Es ist ja ein anderes Konstrukt. Es sind zwar alles CAR-T-Zellen, die das CD19 erkennen, aber sie haben ja unterschiedlich chimäre, unterschiedliche kostimulatorische Domänen. Das 4-1BB hat aus theoretischen Überlegungen, sozusagen als man das Ganze designt hat, natürlich auch einen mitigierten Effekt gehabt, sodass die Vorhersage auch war, dass das weniger auftritt. Es ist ja auch, wie Peter gerade ausgeführt hat, tatsächlich klinisch messbar.

Also, ich wollte nur darauf hinweisen, dass diese Produkte zwar alle das gleiche Epitop haben, sich aber doch in kleinen Details molekularbiologisch unterscheiden. Das eine ist nämlich die kostimulatorische Domäne. Auch die Ratio von CD4 zu CD8 ist in diesem Fall fix, und das ist ein zweiter Grund, warum es dort weniger neurologische Nebenwirkungen gibt. Das, was man sich theoretisch vorher überlegt hat, ist tatsächlich klinisch so gekommen. Deswegen ist es unter Klinikern relativ akzeptiert, dass das das – in Anführungsstrichen – bestverträgliche CAR-T-Zell-Produkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Claas.

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Ich kann nur noch ergänzen: Wir hatten ein bisschen persönliche Umgangserfahrung, weil wir an der TRANSFORM-Studie mit Liso-cel teilgenommen haben. Ein Punkt, den man vielleicht noch herausstellen kann, ist: Wegen der geringeren Neurotoxizität und auch der relativ begrenzten Aktivität des CRS ist der Ressourcenverbrauch im Sinne von Intensivbehandlungsnotwendigkeiten bei Liso-cel offensichtlich geringer als bei Axi-cel. Es stellt, wenn man sich die Daten so richtig anguckt, unter deutschen Bedingungen und im Hinblick darauf, was wir unter Intensivstationen verstehen, eigentlich eher eine Ausnahme dar, dass ein Patient unter Liso-cel intensivmedizinisch versorgt werden muss. Das gilt abgesehen von der Langzeitimmunsuppression, die alle CAR-T-Zellen mit sich bringen; das ist ein anderes Thema. Aber die akute Toxizität ist wirklich so, dass es unter deutschen Bedingungen, glaube ich, eher im einstelligen Prozentbereich der Fälle so ist, dass die Patienten zu einer Intensivbehandlung referiert werden müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Glaß. – Jetzt kommt Frau Nink mit einer Anmerkung oder einer Nachfrage dazu.

Frau Nink: Dazu hätte ich konkret eine Nachfrage an die Kliniker. Wir haben in der Bewertung ja beschrieben, dass es teilweise Unterschiede zwischen den Studien und in der Durchführung der Studien gab, beispielsweise beim Handling von Nebenwirkungen, bei der Erfassung von Nebenwirkungen und auch beim Einsatz von Brückentherapien. Weil die Studien ja auch zu etwas unterschiedlichen Zeitpunkten stattgefunden haben, wäre meine Frage, wie sich da die Erfahrungen, die man mittlerweile im Handling mit den CAR-T-Zellen gesammelt hat, letztlich auch darauf niedergeschlagen haben, beispielsweise dadurch, dass man in den Lisocabtagen-Studien schon besser wusste, wie man mit bestimmten Situationen umgehen soll. Könnten Sie das vielleicht beschreiben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Ja, natürlich gibt es da gewisse Unterschiede zwischen den Studien. Ich halte die Unterschiede bei den Einschlusskriterien im Grunde genommen für vernachlässigbar. Das ist schon so ziemlich dasselbe Studienkollektiv. Da gibt es immer gewisse Verschiebungen; aber was Toxizitäten angeht, ist das, glaube ich, nicht von großer Bedeutung, weil sie nicht so sehr mit Kleinigkeiten bei den Einschlusskriterien korrelieren.

Was das Management angeht, muss man sagen: Natürlich wird jedes Produkt, wenn es zugelassen ist, auch mit einem definierten Toxizitäts-Management-Programm zugelassen. In gewisser Weise ist das Disease-Management-Programm Bestandteil der Zulassung und damit, wenn Sie so wollen, Bestandteil des Produkts. Davon abstrahieren kann man natürlich irgendwie, und klar lernt man dazu; das ist schon richtig. Aber das kriegen Sie nie ganz raus, und für uns Kliniker ist das eigentlich unbedeutsam. Wir arbeiten mit dem für das jeweilige Produkt vorgesehenen Disease-Management-Programm. Beim Produkt als solchem – das hat Björn Chapuy ja schon ausgeführt – gibt es ein paar inhaltliche Unterschiede, die es auch bei der Substanz selber wahrscheinlich erscheinen lassen, dass die Substanzeigenschaft wesentlich ist. Und das andere gehört eben zum Produkt dazu; das kann man sagen. Wenn man Liso-cel so anwendet, wie es zugelassen ist, scheint es das zu tun, was es in den Studien macht, nämlich genau dieses Level an Toxizität zu produzieren. Es ist dann eher eine fast

erkenntnistheoretische Frage, ob es eigentlich an dem Produkt oder an dem damit verbundenen Disease-Management-Programm liegt. Für uns ist es eigentlich unwesentlich. Am Ende ist entscheidend, was dabei rauskommt.

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

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Wobei man auch sagen muss, dass sich diese Disease-Management-Strategien oder -Algorithmen, die da vorgegeben sind, nicht so sehr voneinander unterscheiden. Und alle sind letztlich ja auch in den Onkopedia-Standards reflektiert, die wir dabei verwenden, sodass so riesengroße Diskrepanzen im Umgang gerade mit der Toxizität in Deutschland, glaube ich, jetzt nicht nachzuvollziehen sind.

Wenn man von einer „Learning Curve“ spricht, dann ist das sicher richtig. Aber wir verwenden Axi-cel ja weiter und sehen das Problem trotzdem schon ein bisschen mehr, als wir es jetzt mit unseren ersten Liso-cel-Patienten gesehen haben. Insofern, denke ich, wird sich das nicht wegdiskutieren lassen, auch wenn Frau Nink natürlich recht hat, dass die Kohorten nicht ganz vergleichbar waren. Aber diese Unterschiede dürften sich nach meiner Einschätzung auf das Risiko, einer Neurotoxizität zum Opfer zu fallen, eigentlich nicht sehr relevant auswirken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Zaulig, war Ihre erste Frage beantwortet? Wenn ja, dann stellen Sie die zweite Frage.

Frau Zaulig: Vielen Dank, sie war beantwortet. – Die zweite Frage schließt sich an das Thema Neurotoxizität an, und zwar würden wir hier gerne wissen, ob es bestimmte Patienten gibt, die ein höheres Risiko für das Auftreten dieser schweren neurologischen Nebenwirkungen haben. Beziehungsweise: Ist es hier möglich, bestimmte Vorhersagen zu treffen?

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

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Das ist natürlich nicht ganz so trivial. Es ist sicher eine Frage des Alters. Darüber hinaus kann man das jetzt nicht so sehr an ZNS-Befällen, wie wir sie ja auch verschiedentlich in der Real World behandelt haben, oder neurologischen Vorerkrankungen festmachen, sondern es ist eher die Summe von verschiedenen Faktoren. Inflammatorische und endotheliale Biomarker mögen da helfen, das Risiko vorher etwas einzugrenzen, können aber natürlich nie dazu dienen, es genau zu quantifizieren. Das ist eine Sache, die sich noch in der Untersuchung befindet. Es gibt bisher noch keine etablierten Scores, anhand derer man sagen kann: Wenn der Patient diesen oder jenen Score hat, gestalten wir das Monitoring jetzt ein bisschen anders. – Das ist noch im Werden. Es ist aber zu erwarten, dass es da Patientenprofile gibt, die dann auch auf den Management-Algorithmus Einfluss haben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Von Interesse wäre das ja nur, wenn wir Marker hätten, die jetzt, sagen wir mal, eine schwere Neurotoxizität ausschließen würden, sodass man zum Beispiel, was bei diesem Produkt in der Zukunft theoretisch denkbar ist, eine ambulante Anwendung ins Auge fassen könnte. Dahin sehe ich aber im Moment keinen Weg. Wie Peter schon ausführte, ist die Aussagekraft der Modelle, die wir haben, außerordentlich begrenzt, sodass wir weder klar vorhersagen können: „Dieser Patient wird keine schwere Neurotoxizität erleiden“, noch vorhersagen können: „Die Wahrscheinlichkeit ist für diesen Patienten jetzt substanziell nicht im einstelligen Bereich, sondern bei 30 oder 40 Prozent.“ So etwas gibt es nicht; das ist schon relativ erratisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Glaß. – Herr Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Das ist spannend; Biomarker sind genau mein Ding. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es wahrscheinlich mehr Biomarker, die bestimmt wurden, als Patienten, die behandelt worden sind.

(Heiterkeit)

Das zeigt Ihnen ein bisschen das Problem. Man kann heutzutage noch nicht auf alle Biomarker mit dem Finger zeigen.

Die größte Untersuchung haben eigentlich die Franzosen mit dem DESCAR-T-Register gemacht, und sie haben einen klinischen Wert gefunden, der korreliert: Wenn man vorher ein schlimmes CRS hat, also dieses Zytokin-Freisetzungssyndrom, dann kriegt man danach mit großer Wahrscheinlichkeit ein ICANS höheren Grades. Aber das kann man zum jetzigen Zeitpunkt nicht molekular fassen. Diejenigen, die nebenwirkungsprofilreich sind, sind nebenwirkungsprofilreich –das kann man schon sagen. Das ist aber bei Untersuchungen über alle unterschiedlichen CAR-T-Zell-Produkte ermittelt worden.

Ich glaube, der wichtige Hinweis, den man noch mal geben kann, ist: Die theoretischen Überlegungen sind, dass die Expansion der CARs und die Freisetzung der Zytokine tatsächlich ein Problem darstellen, wenn das *rapid*, also relativ schnell passiert. Deswegen ist die theoretische Überlegung, 4-1BB als costimulatorisches Modell in diesem Produkt zu verwenden, damit das dort weniger auftritt. Das ist also so, wie man es designt hat, und das findet man jetzt tatsächlich auch weniger. Man noch keinen Biomarker dafür finden. – Ich hoffe, das konnte Ihre Frage beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Zaulig, Frage beantwortet?

Frau Zaulig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann die dritte Frage.

Frau Zaulig: Die dritte Frage ist: Gibt es bei mittlerweile drei gegen CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapien spezielle Patientenpopulationen, die mehr oder weniger für eine der CAR-T-Zellen infrage kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hat sich als Erster Herr Glaß gemeldet.

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Wegen des relativ günstigen Nebenwirkungsprofils von Liso-cel würde ich diesem Produkt in der praktischen Anwendung insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten mit vielen Komorbiditäten, bei denen ich Sorge hätte, dass sie einen intensivmedizinischen Aufenthalt nur mit Problemen überstehen könnten, den Vorzug geben. Aber bei jüngeren Patienten spielt das dann vielleicht nicht die ganz große Rolle. Bei einem der drei Produkte scheint ja eher Effizienz ein gewisses Thema zu sein, und das sehe ich dann für dieses Produkt irgendwie kritischer, wenn überhaupt. Aber ansonsten wäre das meine Überlegung dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Glaß. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Dem kann ich mich im Wesentlichen anschließen. Die Älteren sind da sicher eine vulnerablere Population, was die Neurotoxizität angeht. Da haben wir mit Liso-cel im Versorgungsalltag halt noch keine Erfahrungen. Wir haben aber die älteren Patienten in der 350-Patienten-Kohorte der GLA bzw. des DRST untersucht und gesehen, dass die älteren Patienten interessanterweise besser laufen, weil sie weniger Rezidive erleiden – das mag der Patientenselektion geschuldet sein –, und das, obwohl die Neurotoxizität gerade mit dem, ich sage mal, wirksameren Produkt, Yescarta oder Axi-cel, noch größer ist. Das wird von der Wirksamkeit dieses Produktes gegenüber dem Konkurrenzprodukt Kymriah überkompensiert. Wenn Liso-cel hier jetzt eine günstigere Toxizitäts-Wirksamkeits-Ratio liefert, kann sich das gerade in dieser Population, denke ich, günstig auswirken.

Dass wir trotzdem häufig auch bei Älteren nicht zu Liso-cel greifen, liegt daran, dass die Dauer der Herstellung da einfach länger als bei den anderen Produkten ist. Es spielt für diese Patienten natürlich schon eine größere Rolle, dass sich hier, wenn die Firma es einrichtet, die Verfügbarkeit beschleunigt. Dann ist das auch ein Argument in diese Richtung.

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

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Um das nicht zu redundant zu machen: Wir machen es auch so; die Älteren kriegen das Liso-cel, die Jüngeren nicht. Unabhängig von dem, was die zwei Vorredner schon gesagt haben, gibt es noch kleine Unterschiede im kleingedruckten Indikationsspektrum. Es gibt schon PMBLs, transformierte Marginalzonenlymphome und folliculäre Lymphome Grad 3B, die ja nur bei Liso-cel behandelbar sind. Das sind, könnte man natürlich sagen, vernachlässigbar wenige Patienten. Aber wenn man den Patienten dann vor sich sitzen hat, wird man natürlich sagen: Wir haben hier ein zugelassenes Produkt, das in die Studie damals mit eingeschlossen worden ist. – Auch bei jüngeren Patienten würde man dann sagen, dass sie in der Studie erfasst wurden; PMBL-Patienten sind ja Jüngere, in der Regel Frauen. Da eine therapeutische Option zu haben, die auf Studiendaten basiert, ist aus meiner Sicht ein großes Pro.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Zaulig, Frage beantwortet?

Frau Zaulig: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist jetzt Frau Ludwig vom GKV-SV dran. Bitte schön, Frau Ludwig.

Frau Dr. Sab. Ludwig: Ich hätte eine Frage zum Thema Brückentherapie an die klinischen Stellungnehmer, und zwar einmal, ob zum Zeitpunkt der Leukapherese und direkt, wenn die Patienten für die CAR-T-Zell-Therapie vorgesehen werden, schon feststeht, dass sie eine Brückentherapie benötigen. Oder wird das dann ganz akut entschieden? Wie häufig kommt es vor, und unterscheidet sich das auch zwischen den Produkten? Können Sie also schon sagen, dass bei der einen CAR-T-Zelle häufiger als bei der anderen eine Brückentherapie benötigt wird? Das hängt vielleicht auch damit zusammen, wie lange es von der Leukapherese dauert, bis die Therapie dann zur Verfügung steht. Aber was sind da die Unterschiede?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich als Erstes Herrn Dreger.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Die Brückentherapie ist natürlich ein vieldiskutiertes Thema, auch in der zweiten Linie. In der Regel ist es so, dass die Patienten in einer Krankheitssituation sind, wo eine Therapie unmittelbar nötig ist, wo Symptome da sind, wo der Tumor schnell wächst und sozusagen außer Kontrolle zu geraten droht, sodass, ich sage mal, in 70 bis 80 Prozent der Fälle so eine Brückentherapie doch kurzfristig erforderlich ist. Da gibt es auch nicht viel abzuwarten, sondern da ist dann die Leukapherese zu planen, der Slot zu sichern, abzuschätzen, wann das Produkt dann tatsächlich zur Verfügung steht, und danach die Brückentherapie zu planen. Gerne machen wir in der Situation dann Polatuzumab-basierte Therapien, eine Radiotherapie, wenn es klinisch sinnvoll ist, um das Nebenwirkungsproblem möglichst kleinzuhalten und die Patienten dann tatsächlich möglichst wohlbehalten in Richtung CAR-T-Zell-Therapie zu steuern.

Wir haben in der TRANSFORM-Studie gelernt – in der ZUMA-7-Studie war das ja nicht erlaubt – , dass die Brückentherapie auf keinen Fall schadet. Obwohl die Patienten mit Brückentherapie natürlich irgendwie die schlechteren Patienten gewesen sein müssten – das klingt in den Baseline-Daten auch so ein bisschen an –, hat man das Gefühl, dass sie tendenziell sogar besser laufen. Von Nachteil ist die Brückentherapie, wie auch die klinische Plausibilität vermuten lässt, also sicherlich nicht. Sie sollte allerdings tatsächlich nur zum Überbrücken verwendet werden. Es kann nicht das Ziel der Brückentherapie sein, die Tumormasse auf Kosten von Fehlversuchen und auf Kosten von Zeitverbrauch möglichst zu minimieren. Damit tut man den Patienten in der Regel keinen Gefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Glaß.

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Letztendlich ist der genaue Stellenwert der Brückentherapie und ihres Beitrags zum Gesamten wissenschaftlich noch offen. Das ist sicherlich etwas, was wir unbedingt untersuchen müssen. Im Wesentlichen würde ich Peter recht geben, bis auf einen Punkt: Ob ein gezieltes Debulking durch eine Brückentherapie vorher nicht doch Sinn macht, das wissen wir nicht ganz genau; ich fände es sehr interessant, das in der Zukunft zu untersuchen. Wo ich ihm aber recht geben würde: Was auf keinen Fall eintreten darf, ist, für die Brückentherapie die Organisation der CAR-T-Zell-Therapie hintanzustellen. Was man in der TRANSFORM-Studie sehen kann, ist: Entscheidend scheint zu sein, dass die Apherese vor Beginn der Chemotherapien erfolgt; das ist sicherlich von Vorteil für die Patienten. Wenn man es so macht, wie es in der zweiten Therapielinie dann teilweise auch passiert ist – dass man vor der Apherese zu viel Vorlauf hat, wie das in der BELINDA-Studie der Fall gewesen ist –, dann kriegt man schlechtere Produkte, und das ist sicherlich von Nachteil für die Patienten. Die Apherese muss also relativ zügig organisiert werden. Was dann die genaue Rolle der Brückentherapie ist, das werden wir in der Zukunft, glaube ich, in weiteren Studien noch herausfinden müssen.

Ich fand, es war übrigens immer ein Vorteil, dass Liso-cel sowohl in der dritten als auch in der zweiten Therapielinie in einem sehr realistischen Szenario eben mit *erlaubter* Brückentherapie untersucht worden ist. Die Axi-cel-Studien haben ja grundsätzlich auf Brückentherapien verzichtet; das war ein sozusagen etwas artifizielles Umfeld, was für mich immer, sagen wir mal, die Validität der ZUMA-Studien ein bisschen mit einem Fragezeichen versehen hat. Es ist, glaube ich, ein großer Vorteil, dass Liso-cel in einem Setting untersucht worden ist, das wir als Kliniker alle unproblematisch gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön, Herr Glaß. – Herr Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Vielleicht ganz kurz, noch mal als Erinnerung: Das ist eine Erkrankung, die einen Proliferationsindex von weit über 80 Prozent hat, alle 24 Stunden verdoppeln sich die Tumorzellanteile quasi. Das heißt, wir haben da gar nicht die Option, groß zu warten.

Das, was Bertram gerade gesagt, ist ganz richtig: In der ZUMA-Studie war es ja so, dass 50 Prozent keine LDH-Erhöhung hatten. Diese Patienten sehe ich überhaupt gar nicht; ich habe in den letzten drei Jahren einen oder zwei Patienten gesehen, die diese Kriterien erfüllt haben. Fast alle anderen Patienten, die uns als Tertiärversorger zugeführt werden, sind Patienten mit einer hohen Tumorlast. Wir sind ja hier jetzt in der dritten Linie; das sind Patienten, die Chemotherapie-refraktär sind. Da ist die Frage eigentlich nur das, was Peter auch schon angesprochen hat: „Was ist denn überhaupt die richtige Bridging-Therapie oder Brückentherapie?“; denn die haben jetzt ja schon fast alles an klassischer Chemotherapie gehabt. Deswegen ist es auch total gut, dass die pharmazeutische Industrie neue Substanzklassen aus unterschiedlichsten Bereichen zur Verfügung stellt, die uns diese klassische Chemotherapie-Refraktäritäts-Brückensituation erlaubt zu adressieren. Ich will also einfach nur sagen: Die Mehrheit dieser Patienten braucht eine Brückentherapie, und das ist auch gut so. Es gilt das, was Bertram gesagt hat: Natürlich muss man die T-Zellen sammeln, bevor sie weg sind. Das ist eigentlich trivial.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, Frage beantwortet? Nachfrage oder weitere Fragen?

Frau Dr. Sab. Ludwig: Nein, die Frage ist erst mal beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Frau Holtkamp für die Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe eine Rückfrage zu Ihren Aussagen, dass Axi-cel tendenziell eher bei den Jüngeren und Liso-cel tendenziell eher bei den Älteren zum Einsatz kommt. Es ist ja so, dass sich jetzt, dadurch, dass ja die CAR-T-Zellen auch schon in der zweiten Linie eingesetzt werden, ein bisschen was verschiebt. Würde man denn dann auch eine

Retherapie mit Axi-cel in Erwägung ziehen oder sagen: „Wenn Axi-cel schon zum Einsatz kam, dann doch lieber Liso-cel“, oder würde man überhaupt keine CAR-T-Zelle und dann lieber ein Stammzelltherapiekonzept wählen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Jetzt fangen wir mit Herrn Professor Chapuy an. Bitte schön, Herr Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Frau Holtkamp, es ist eine super Frage, die Sie stellen. Ich kenne niemanden, der die Retherapie nach CD19-CAR-Ts macht. Das hat was damit zu tun, dass die Resistenzmechanismen zum Teil natürlich auch einen Verlust der Sichtbarkeit der Tumorzelle bedingen. Das CD19 wird ja erkannt. Die haben häufig ein Exon, also einen Teil des Gens, das da herausgeschnitten wird, und dann kann man die nicht mehr durch neue CD19-Therapien angreifen. Das klassische Vorgehen ist eigentlich, dass man die Patienten dann durch eine andersartige Therapie, häufig auch mit ganz neuen, bispezifischen Substanzen versucht in eine Remission zu bringen und dann zum Beispiel allogene zu transplantieren, sofern sie noch fit genug sind und einen passenden Spender usw. zur Verfügung haben. Das sind also so die Überlegungen der Retherapie. Natürlich ändert sich das; das wurde auch richtig dargestellt. Es ist ja ein Moving Field. Wenn in der zweiten Therapielinie was passiert, dann ändert sich natürlich auch die Drittlinie. Aber die Retherapie ist nahezu ausgeschlossen.

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

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Es gab mal eine kleine Serie der Firma Gilead, bei der Retherapien evaluiert wurden. Da hat man in der Regel auf Produkte zurückgegriffen, die schon bei der ersten Leukapherese hergestellt wurden und sozusagen im Überschuss vorhanden waren. Damit gelang es bei den Patienten, die vorher schon ein Ansprechen gezeigt hatten, teilweise wieder ein Ansprechen zu erzielen, ohne dass das nun besonders haltbar gewesen wäre, sodass das eben auch nur eine Bridging-Therapie sein konnte. Einen Patienten haben wir auch selbst auf diese Weise in die allogene Transplantation überbrückt; das ist ja eigentlich die einzige potenziell kurative Therapie, die sich leider bei vielen Patienten dann nicht mehr erfolgreich anwenden lässt.

Ein Problem bei wiederholter Produktion von CAR-T-Zellen ist halt der T-Zell-Defekt, den man durch die CAR-T-Zell-Therapie selber verursacht. Wir haben einen Patienten mit einem Mantelzelllymphom, bei dem wir tatsächlich eine zweite CAR-T-Zell-Therapie mit einem anderen Produkt versuchen. Da warten wir jetzt schon seit vielen Monaten darauf, dass sich die T-Zellen erholen. Das ist sicher nicht bei allen, aber bei vielen Patienten auch ein praktischer Engpass, wenn man in diese Richtung denkt. Aber ich glaube, was Herr Chapuy schon hat anklingen lassen: dass das kein nachhaltiges Konzept sein kann.

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

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Ich habe medizinisch gar nicht so viel hinzuzufügen, vielleicht nur einen Hinweis: Ja, es ändert sich jetzt durch die Zulassung zunächst von Axi-cel und wahrscheinlich jetzt in diesem Jahr dann auch von Liso-cel etwas in der zweiten Therapielinie. Es ist aber so, dass man auch noch in Betracht ziehen muss, dass nicht alle Patienten, die das eigentlich nach Leitlinie und nach medizinischer Situation bekommen sollten, in unserem Gesundheitssystem der CAR-T-Zell-Therapie zugeführt werden, weder in der zweiten noch in der dritten Linie. Wir haben eine Schätzung, dass in den letzten Jahren in der dritten Therapielinie vermutlich so um die 60 Prozent der Patienten, die eigentlich eine Indikation gehabt hätten, was man aus den Fallzahlen berechnen kann, diese Therapie auch tatsächlich bekommen haben. Meine Vermutung ist, dass das in der zweiten Therapielinie noch sehr viel ausgeprägter sein wird. Deswegen glaube ich, dass die dritte Therapielinie in der Zukunft weiterhin eine Bedeutung für den Einsatz von CAR-T-Zellen haben wird.

Was dahintersteckt? Wenn man das diskutiert, betritt man ein weites Feld. Das mögen teilweise auch die Restriktionen sein, die man aufgestellt hat, wer das wo, wann und in welcher Situation anwenden darf, und noch viel wichtiger ist, wen man alles von der

Anwendung ausgeschlossen hat. Diejenigen Behandler sehen dann die Notwendigkeit der CAR-T-Zell-Therapie häufig nicht so, wie die drei Anwesenden hier sie vielleicht sehen. Das ist auch ein Aspekt, den man im Hinterkopf behalten sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Glaß. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Holtkamp: Ich hätte noch eine ergänzende Frage an den pU. Herr Glaß, Sie hatten jetzt gerade nur angedeutet, dass eventuell auch mit der Zulassung von Liso-cel in der zweiten Linie zu rechnen ist. Da wäre meine Frage an den pU: Wenn es so käme, was ja wünschenswert wäre, weil die Daten relativ gut sind, würden Sie das Produkt angesichts der Ausführungen, dass eine Retherapie eher nicht infrage kommt, dann eher in der zweiten oder in der dritten Therapielinie sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Glogger, bitte.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Ja, das ist richtig. Wir rechnen mit einer Zulassung im Laufe des Jahres. Ich denke, dazu können wir von unserer Seite aus nur begrenzt Stellung nehmen. Die Therapielandschaft befindet sich ja im Fluss; nur das können wir dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Glogger. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Können denn die Kliniker was dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dreger.

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Ja, das können wir. Letztlich ist die Situation ja so ähnlich wie jetzt in der dritten Linie, eigentlich sogar klarer, weil wir große randomisierte Studien haben, die zumindest den ereignis- und progressionsfreien Überlebensvorteil für die Patienten, die die CAR-T-Zell-Route einschlagen, deutlich zeigen. Sie zeigen das mit sehr großen Hazard Ratios, die sich – so muss man es erwarten – eines Tages auch im Gesamtüberleben niederschlagen werden, sodass Patienten, die in das Indikationsfenster reinfallen – das sind die Frührezidive, die Masse der Rezidive in dieser Entität –, dann der CAR-T-Zell-Therapie tatsächlich schon in zweiter Linie zugeführt werden. Wer da dann versagt, für den gelten jetzt die Algorithmen, wie wir sie post-CAR-T-Zell-Versagen jenseits der zweiten Linie haben. Die sind natürlich noch nicht befriedigend; da erhoffen wir uns aber von den Dingen, die so am Horizont oder schon aus etwas größerer Nähe auf uns zukommen, insofern verbesserte Ergebnisse, als dass sich dann doch mehr Patienten vielleicht noch in ein kuratives Therapieziel umleiten lassen werden.

Was die Präferenz für Produkte in der zweiten Linie angeht – vielleicht müssen wir das jetzt nicht zu sehr vertiefen –: Im Grunde gelten da die gleichen Kriterien, wie eben genannt. Es gibt Verträglichkeitsvorteile bei Liso-cel und Verfügbarkeitsvorteile bei Axi-cel.

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

Herr Prof. Dr. Glaß (DAG-HSZT): Ich habe eine ganz ähnliche Sichtweise. Kleine Ergänzung: Die Studiendaten aus TRANSFORM sind in der zweiten Therapielinie wirklich exzellent, muss man sagen, und die Studie wurde in einem realistischen Szenario durchgeführt, sodass ich den Anwendungsbereich primär schon in der zweiten Therapielinie sehe.

Wegen der geschilderten Umstände glaube ich aber, dass es zum Ersten sehr viele Patienten in Deutschland geben wird, die in der zweiten Therapielinie an den CAR-T-Zellen vorbeigesteuert werden. Zum Zweiten ist es so, dass mit den Studien ja nur die zwei Drittel der Patienten in der zweiten Therapielinie erfasst sind, die ein Frührezidiv haben. Ein Drittel der Patienten hat Spätrezidive und kriegt zukünftig wahrscheinlich häufig noch eine autologe Stammzelltransplantation. Diese Patienten sind dann natürlich sowieso ein Kollektiv für die CAR-T-Zellen in der dritten Therapielinie, wenn sie dann eine brauchen.

Und ich glaube, was Peter andeutete: Die ganz große Rolle – da sind dieses Jahr ja auch Zulassungen zu erwarten – werden in der dritten Therapielinie in Zukunft wahrscheinlich bispezifische Antikörper und begrenzt die allogene Transplantation spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Glaß. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Ludwig, GKV-SV.

Frau Dr. Sab. Ludwig: Ich habe noch eine Frage zu der Wartezeit zwischen Leukapherese und Transfusion der CAR-T-Zellen, nämlich wie lang sie im Schnitt ist und ob sie sich bei den drei Produkten unterscheidet.

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

Herr Prof. Dreger (DAG-HSZT): Ich hatte ja schon mehrfach darauf abgehoben; sie unterscheidet sich schon. Kymriah hat den Charme – so will ich es mal nennen –, dass man hier sozusagen auf Verdacht die Leukapherese machen kann, das Produkt am Standort konservieren und asservieren kann und dann, wenn sich die Indikation konkretisiert, der Herstellung zuführen kann. Sie dauert dann in der Regel so vier Wochen.

Bei Axi-cel ist es der Erfahrung nach der gleiche Zeitrahmen. Auch die Slot-Verfügbarkeit ist dort in der Regel recht prompt gewährleistet, sodass man innerhalb von, ich sage mal, ein bis zwei Wochen einen Slot bekommt. „Slot“ heißt also, dass man die Leukapherese machen und das Produkt dann tatsächlich hergestellt werden kann.

Bei Breyanzi ist das leider noch etwas umständlicher. Man wartet häufig doch mal länger auf einen Slot, oder es gibt gewisse Slot-Pausen. Und die Herstellung insgesamt dauert nach unserer Erfahrung auch einige Wochen länger, sagen wir mal sechs Wochen. Das kann im Versorgungsalltag schon einen Unterschied machen, der uns nicht sehr behagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Glogger dazu.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht zwei Worte dazu, und zwar: Wir brauchen in den Studien im Median 37 Tage von der Apherese bis zur Infusion, um das Produkt sicher herstellen zu können, und im kommerziellen Setting haben wir vergleichbare Lieferzeiten, zu denen wir das Produkt zuverlässig liefern können. Die Zeiten sind den Ärztinnen und Ärzten transparent gemacht worden, und wir denken auch, dass das ein wichtiger und bei der Wahl der Therapieoptionen zu berücksichtigender Faktor ist. Wir arbeiten stetig daran, diese Herstellungszeit zu verkürzen, und befinden uns jetzt natürlich auch erst im ersten halben Jahr nach Zulassung, sodass wir zuversichtlich sind, das in Zukunft mit neuen Herstellungsstätten auch in Europa gewährleisten zu können.

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

Frau Dr. Sab. Ludwig: Nein, vielen Dank. Die Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann frage ich: Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal die Möglichkeit geben, zusammenzufassen, wenn Sie das wünschen. Machen Sie das wieder, Frau Glogger?

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Das würde ich wieder übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Glogger (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank für die Gelegenheit, Herr Professor Hecken, die Diskussion heute zusammenzufassen. Ich denke, wir haben insbesondere folgende Themen diskutiert: zum einen die ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen

in den dargelegten indirekten Vergleichen mit den zwei weiteren CAR-T-Zell-Therapien, Axi-cel und Tisa-cel, zum anderen, dass die CAR-T-Zellen die geeignete Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen und die konventionellen Therapien ohne diesen kurativen Effekt keine adäquate Therapiealternative für die Patienten darstellen, und zuletzt haben wir auch den wichtigen Aspekt der Neurotoxizitäten diskutiert, die hier als wichtiger Faktor für die Auswahl des Produktes eine große Rolle spielen.

Deswegen möchte ich noch mal ganz kurz zusammenfassen, welche Effekte sich basierend auf den im Dossier dargelegten indirekten Vergleichen für Liso-cel ergeben. Im Vergleich zu den konventionellen Therapien, die überwiegend palliativ sind, reduziert sich das Sterberisiko signifikant. Im Vergleich zu Axi-cel sieht man eine wesentlich bessere Verträglichkeit. Die Kliniker hatten es bereits angesprochen: Insbesondere bei den schweren neurologischen Toxizitäten reduziert sich das Risiko in den vorgelegten indirekten Vergleichen um bis zu 95 Prozent bei vergleichbarer Wirksamkeit. Und im Vergleich zu Tisa-cel hat Liso-cel eine erheblich bessere Wirksamkeit – ein um bis zu 46 Prozent reduziertes Sterberisiko – bei vergleichbarer Sicherheit.

In der Gesamtschau stellen die Ergebnisse der dargelegten bestverfügbaren Evidenz deutliche Effekte dar, die aus unserer Sicht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigen. Damit haben wir mit Liso-cel ein Produkt mit relevanter klinischer Bedeutung für eine breite Patientenpopulation inklusive Patientinnen und Patienten mit Hochrisikofaktoren oder Komorbiditäten, für die eine wirksame und zugleich verträgliche Therapie mit kurativer Intention angezeigt ist. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Glogger, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns die Fragen beantwortet haben! Herzlichen Dank auch an die Vertreter des PU und die Fragestellenden! Wir können diese Anhörung damit beenden und werden sie selbstverständlich in unsere Diskussionen einbeziehen.

Ich bedanke mich für Ihre Teilnahme, für die Stellungnahmen, die eingegangen sind, und schließe damit diese Anhörung. Wir machen in zwei Minuten mit dem diabetischen Makula-ödem weiter. Die Mitglieder des Unterausschusses sollten also bitte rausgehen und sofort wieder reinkommen. Danke schön, und Tschüss an den Rest!

Schluss der Anhörung: 10:59 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-224-z Lisocabtagen maraleucel

Stand: September 2022

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

Lisocabtagen maraleucel

[zur Behandlung des r/r DLBCL, PMBCL und FL3B; ≥ 2 Linien einer systemischen Therapie]

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“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	• Stammzelltransplantation • Strahlentherapie
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: • Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022) • Obinutuzumab (Beschluss vom 4. November 2021) • Duvelisib (Beschluss vom 21. Juli 2021) • Tisagenlecleucel (Beschluss vom 17. September 2020) • Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020) • Axicabtagen-Ciloleucel (Beschluss vom 2. Mai 2019) • Idelalisib (Beschluss vom 19. März 2015) • Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013) Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 17. Februar 2022: - § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden - Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisocabtagen maraleucel N.N. N.N.	<u>Zu bewertendes Anwendungsgebiet:</u> Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
Antineoplastische Mittel	
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.
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
Doxorubicin L01DB01 generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
Etoposid L01CB01 generisch	Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ifosfamid L01AA06 generisch	Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.
Melphalan L01AA03 Phelinun®	Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von: - [...] malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom),
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.
Pixantron L01DB11 Pixuvri®	Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.
Trofosfamid L01AA07 generisch	Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.
Vinblastin L01CA01 generisch	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
Vindesin L01CA03 generisch	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glucocorticoide

Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zystostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - 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

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate

Polatuzumab Vedotin L01XC37 Polivy®	Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.
--	--

Monoklonale Antikörper

Rituximab L01XC02 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.
Tafasitamab L01FX12 Minjuvi	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

CAR-T-Zellen

Axicabtagen-Ciloleucel L01XX70 Yescarta®	YESCARTA wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien.
Tisagenlecleucel L01XX91 Kymriah®	Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Ausschließlich für das FL zugelassene Arzneimittel

Duvelisib ¹ L01EM04 Copiktra®	Erwachsene Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das gegenüber mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien refraktär ist.
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.
Idelalisib L01XX47 Zydelig®	Zydelig wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom (FL), das refraktär nach zwei vorausgegangenen Therapielinien ist, angewendet.
Interferon alfa-2a L03AB05 Roferon®-A	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.

¹ Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mosunetuzumab L01XC 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.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-224-z (Lisocabtagen maraleucel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. Mai 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche	6
3 Ergebnisse	7
3.1 Cochrane Reviews	7
3.2 Systematische Reviews	10
3.3 Leitlinien	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	48
Referenzen	52

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event/s
(A)SCT	(Autologous) Stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BEAM	BCNU + etoposide + cytarabine + melphalan
BMT	Bone marrow transplantation
CAR	Chimeric antigen receptor
CEPP	cyclophosphamide + etoposide + procarbazine + prednisone
CLL	Chronic lymphocytic leukemia
CMA	Canadian Medical Association
CMR	Complete metabolic response
CNS	Central nervous system
CR	Complete remission
CRR	Complete Response Rate
CRS	Cytocine release syndrome
CT	Computertomographie
CVP	cyclophosphamide + cincristine + prednisone
DA-EPOCH-R	Dose-adjusted etoposide + vincristine + doxorubicin + cyclophosphamide + prednisone + rituximab
DHL	Double-hit lymphoma
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Event free survival
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridisation
FL(3B)	Folikuläres Lymphom (Grad 3)
FND	fludarabine + mitoxantrone + dexamethasone
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC(B)	Germinal centre (B-cell)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie.stimulierender Faktor
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HD(C)T	High-dose chemotherapy

HDMTX	High-dose methotrexate
HR	Hazard Ratio
IFRT	Involved field radiotherapy
IPI	International Prognostic Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactate dehydrogenase
LoE	Level of Evidence
MEP	Mitoxantrone + etoposide + prednisone
MYC	MYC-Gen
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PCLBCL (NOS)	Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (not otherwise specified)
PEPC	Phosphoenolpyruvatcarboxylase
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression free survival
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
PR	Partial Remission
PRISMA-S	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalyses literature search extension
PRESS	Peer Review of Electronic Search Strategies
r/r	relapsed / refractory
R-BEAM	rituximab + BCNU + etoposide + cytarabine + melphalan
R-BuMel	rituximab + busulfan + melphalan hydrochloride
RCHOP	rituximab + cyclophosphamide + doxorubicin + cincriline + perdisone
R-COSOX-M/ IVAC	rituximab + cyclophosphamide + cincriline + doxorubicin + methotrexate / rituximab + ifosfamide + etoposide + cytarabine
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie/n
R-DHAP	rituximab + cisplatin + cytarabine + dexamethasone
R-DICEP	rituximab + dose-intensive cyclophosphamide + etoposide
R-GDP	rituximab + cisplatin + gemcitabine + dexamethasone
R-GemOx	rituximab + gemcitabine + oxaliplatin
R-ICE	rituximab + ifosfamide + carboplatin + etoposide

R-MeTIBI	rituximab + melphalan + total body irradiation
RR	Relatives Risiko
RT	Radiation therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database

1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B)

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 großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)*, *primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)*, *follikuläres Lymphom Grad 3B (FL3B)* und *T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges 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. 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 603 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 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [3].

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Fragestellung

To assess the benefits and harms of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory (r/r) DLBCL.

Methodik

Population:

- individuals with a confirmed diagnosis of DLBC

Intervention/Komparator:

- CAR T-cell therapy versus control treatment, for example, standard treatment (e.g. chemotherapy, high-dose chemotherapy, monoclonal antibodies, autologous stem-cell transplantation and allogenic stem-cell transplantation). Co-interventions would have been required to be comparable between intervention groups.
- CAR T-cell therapy combined with other drugs versus standard treatment.

Endpunkte:

- Overall survival, Quality of life, Treatment-related mortality, AEs, PFS, Response to treatment

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and EMBASE until September 11th, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible uncontrolled studies evaluating a single or multiple arms of CAR T-cell therapies.
- 38 ongoing studies, including three RCTs.
- Ten studies are awaiting classification due to completion with no retrievable results data or insufficient data to justify inclusion.

Charakteristika der Population:

- The mean number of participants enrolled, treated with CAR T-cell therapy and evaluated in the included studies were 79 (range 12 to 344; data unavailable for two studies), 61 (range 12 to 294; data unavailable for one study) and 52 (range 11 to 256), respectively.

- Most studies included people with r/r DLBCL among people with other haematological B-cell malignancies. Participants had received at least a median of three prior treatment lines (data unavailable for four studies), 5% to 50% had undergone ASCT (data unavailable for five studies) and, except for two studies, 3% to 18% had undergone allogeneic stem-cell transplantation (data unavailable for eight studies).

Qualität der Studien:

- The overall risk of bias was high for all studies, in particular, due to incomplete follow-up and the absence of blinding. None of the included studies had a control group so that no adequate comparative effect measures could be calculated. The duration of follow-up varied substantially between studies, in particular, for harms. Our certainty in the evidence is very low for all outcomes.

Studienergebnisse:

- Overall survival was reported by eight studies (567 participants). Four studies reported survival rates at 12 months which ranged between 48% and 59%, and one study reported an overall survival rate of 50.5% at 24 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on overall survival.
- Two studies including 294 participants at baseline and 59 participants at the longest follow-up (12 months or 18 months) described improvements of quality of life measured with the EuroQol 5-Dimension 5-Level visual analogue scale (EQ-5D-5L VAS) or Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on quality of life.
- None of the studies reported treatment-related mortality.
- Five studies (550 participants) reported the occurrence of adverse events among participants, ranging between 99% and 100% for any grade adverse events and 68% to 98% for adverse events grade ≥ 3 . In three studies (253 participants), 56% to 68% of participants experienced serious adverse events, while in one study (28 participants), no serious adverse events occurred. CAR T-cell therapy may increase the risk of adverse events and serious adverse events but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- The occurrence of cytokine release syndrome (CRS) was reported in 11 studies (675 participants) under use of various grading criteria. Five studies reported between 42% and 100% of participants experiencing CRS according to criteria described in Lee 2014. CAR T-cell therapy may increase the risk of CRS but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- Nine studies (575 participants) reported results on progression-free survival, disease-free survival or relapse-free survival. Twelve-month progression-free survival rates were reported by four studies and ranged between 44% and 75%. In one study, relapse-free survival remained at a rate of 64% at both 12 and 18 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on progression free survival.
- Thirteen studies (620 participants) provided data on complete response rates. At six months, three studies reported complete response rates between 40% and 45%. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on complete response rates.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available evidence on the benefits and harms of CAR T-cell therapy for people with r/r DLBCL is limited, mainly because of the absence of comparative clinical trials. The results

we present should be regarded in light of this limitation and conclusions should be drawn very carefully. Due to the uncertainty in the current evidence, a large number of ongoing investigations and a risk of substantial and potentially life-threatening complications requiring supplementary treatment, it is critical to continue evaluating the evidence on this new therapy.

3.2 Systematische Reviews

Ying Z et al., 2022 [10].

Effectiveness and Safety of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cell Immunotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

To investigate the effectiveness and safety of using chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapies targeting CD19 in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Methodik

Population:

- patients (aged ≥ 18 years old) with measurable, histologically confirmed r/r DLBCL, including the subtypes based on the 2008 WHO Classification, and who failed to at least two lines of systemic treatment

Intervention/Komparator:

- anti-CD19 CAR-T cell immunotherapy

Endpunkte:

- clinical response outcomes, survival outcomes, and safety analyses

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library were searched for reports published from database inception up to July 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS) tool for clinical trials and the NewcastleOttawa Scale (NOS) tool for observational studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twenty-seven studies (1,687 patients)

Charakteristika der Population:

- Sixteen studies were from the United States, five from Europe, four from China, and two were multicenter studies performed in multiple countries. Eight studies reported data about tisagenlecleucel, fourteen about axicabtagene ciloleucel, one about relmacabtagene autoleucel, two about lisocabtagene maraleucel, and four about non-commercial preparations

Qualität der Studien:

- Among the observational studies, two scored five stars on the NOS, one scored six stars, one scored seven stars, and one scored eight stars. The clinical trials scored 19–24 points on the MINORS.

Studienergebnisse:

- The pooled 12-months overall survival (OS) rate was 63% (95%CI: 56–70%).
- The pooled best overall response (BOR) was 74.0% (95%CI: 67–79%), with a best complete response (BCR) of 48% (95%CI: 42–54%) and a 3-months CR rate (CRR) of 41% (95%CI: 35–47%).
- The subgroup analyses by costimulatory domain suggested statistically significant differences in BOR and BCR, whereas not in the 12-months OS rate and 3-months CRR.
- Among the patients evaluable for safety, 78% (95%CI: 68–87%), 6% (95%CI: 3–10%), 41% (95%CI: 31–52%), and 16% (95%CI: 10–24%) experienced cytokine release syndrome (CRS), severe CRS, neurotoxicity, and severe neurotoxicity, respectively.
- Compared with the CD28 costimulatory domain, the 4-1BB-based products showed a better safety profile on any-grade CRS ($p < 0.01$), severe CRS ($p = 0.04$), any-grade neurotoxicity ($p < 0.01$), and severe neurotoxicity ($p < 0.01$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The present meta-analysis demonstrated excellent effectiveness and manageable safety profile of CD19-targeting CAR-T cells in patients with r/r DLBCL. The subgroup analyses suggested that 4-1BB- and CD28-based CAR-T cells have similar 12-months OS rates and 3-months CRR in patients with r/r DLBCL, but 4-1BB-based CAR-T cells have a better safety profile. Among the 4-1BB products, relmacabtagene autoleucel might have better efficacy than tisagenlecleucel. However, as a newly approved product, relmacabtagene autoleucel lacks real-world data to confirm its long-term clinical benefits. Furthermore, CAR-T cell manufacturing is complex, and discrepancies exist between products using the same costimulatory domain. We suggest future studies to report detailed information about the CAR-T constructs.

Li J et al., 2021 [7].

Efficacy and Safety of Lenalidomide Monotherapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of lenalidomide monotherapy in these patients.

Methodik

Population:

- DLBCL patients with R/R status

Intervention:

- lenalidomide monotherapy

Komparator:

- siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- response rates, adverse events (AEs), overall survival (OS), and progression-free survival (PFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, and the Cochrane Library databases were searched for publications up to April 7, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- ROBINS-I tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 publications from 10 studies from that were published from 2008 to 2020

Charakteristika der Population:

- Five of these studies were prospective one-arm studies, four were retrospective analyses, and one was a randomized controlled trial. The sample size ranged from 15 to 153 patients, and the median patient age ranged from 51 to 79 years old.

Qualität der Studien:

- The included studies had variable quality. Moreover, because these data were from one-arm interventions, each study had a high risk of confounding.
- Six studies were classified as having problems with selection bias.
- The one RCT, in which our extracted data were targeted as a one-arm treatment, also had a high risk of confounding.

Studienergebnisse:

- The cumulative objective response rate (ORR) for lenalidomide monotherapy was 0.33 (95% CI: 0.26, 0.40), and the ORR was better in patients with the non-GCB phenotype (0.50; 95% CI: 0.26, 0.74) than the GCB phenotype (0.06; 95% CI: 0.03, 0.11).
- The major serious treatment-related AEs were neutropenia, thrombocytopenia, respiratory disorders, anemia, and diarrhea.
- The median PFS ranged from 2.6 to 34 months and the median OS ranged from 7.8 to 37 months.

Fazit der Autoren

The results of the present study suggest that lenalidomide monotherapy was active for DLBCL patients with R/R status and leads to AEs that are mostly manageable. The non-GCB subgroup of these patients had greater tumor responsiveness than the GCB subgroup.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2020 [6] & [5].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft,, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom.

Zielsetzung/Fragestellung

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: Gültig bis 21.06.2025

Recherche/Suchzeitraum:

- von 1994 bis 2017

LoE/GoR

- GRADE

Tabelle 4: 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.	⊕⊖⊖⊖

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 6: Konsensusstärke

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

Empfehlungen

Therapie des Rezidivs

11.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem behandlungsbedürftigen systemischen Rezidiv oder Progress sollte eine systemische Therapie durchgeführt werden.
GRADE	van Oers 2006 [287], Radford 2013 [288], Sehn 2016 [289]
⊕⊕⊕⊖ moderate	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität
⊕⊕⊖⊖ low	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 beachten.</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 beachten.</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
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	Sehn 2016 [289]
⊕⊕⊕⊕ high	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ high	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖ moderate	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Sicherheit
	Konsens
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

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	Witzig 2002 [299, 300]
Nicht berichtet	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ low	Sicherheit
	Starker Konsens

Neue Substanzen mit Zulassung beim follikulären Lymphom

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	Salles 2016 [302], Eyre 2018 [303], Gopal 2014 [281]
⊕⊕⊕⊖ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ very low	Sicherheit
	Starker Konsens

Neue Substanzen ohne Zulassung, jedoch breiter Studienlage

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	Leonard 2015 [305]
⊕⊕⊕⊖ low	Gesamtüberleben
Nicht berichtet	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊖ moderate	Sicherheit
	Starker Konsens

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	Bartlett 2018 [309], Gopal 2018 [310]
⊕⊕⊕⊕ low	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
⊕⊕⊕⊕ low	Sicherheit
PD-1/PD-L1-interagierende Antikörper	Lesokhin 2016 [311]
Nicht berichtet	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕ very low	Progressionsfreies Überleben
Nicht berichtet	Lebensqualität
Nicht berichtet	Sicherheit
	Starker Konsens

Follikuläre Lymphome Grad 3B

9.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit einem follikulären Lymphom Grad 3B sollen wie de novo diffuse groß-zellige B Zell Lymphome (DLBCL) behandelt werden.
	Starker Konsens

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [9].

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,

- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben¹, 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 following databases were included in the literature search:

- 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

[...] searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation. [...] Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Tabelle 4: 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 trade-off 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)

¹ In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

- '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.

Recommendations

Offer salvage therapy with multi-agent immunochemotherapy to people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are fit enough to tolerate intensive therapy:

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.
- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

Offer consolidation with autologous stem cell transplantation to people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy) who are fit enough for transplantation.

Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy):

- that relapses after autologous stem cell transplantation or
- in whom stem cell harvesting is not possible.

Quality of the evidence

The quality of the evidence was moderate to very low using GRADE.

Evidence comparing transplantation to non-transplantation strategies was lacking. The randomised trials involving autologous transplantation compared different salvage chemotherapy regimens. Only non comparative studies were available for allogeneic transplantation. This limited the strength of the recommendation that the GC were able to make about allogeneic transplantation.

Trade-off between clinical benefits and harms

The GC considered that the recommendation to offer salvage therapy and consolidation with autologous transplantation would prolong overall survival. Evidence from trials comparing different salvage chemotherapies followed by autologous stem cell transplant indicated overall survival of around 40% and event free survival around 30%.

The use of high dose therapy with autologous transplantation however is associated with toxicity including late effects and in some cases treatment related mortality.

The GC considered that the increased overall survival outweighed the harms due to acute and late effects.

The recommendation to consider salvage therapy R-GDP instead of R-DHAP, has the potential to reduce treatment related toxicity without adversely affecting overall survival. This recommendation was informed by a randomised trial which indicated R-GDP was as

effective as R-DHAP with similar overall and event free survival, but with fewer serious adverse events (47% versus 60%).

Evidence about allogeneic stem cell transplant indicated overall survival of around 40% at five years with similar rates of acute and chronic graft versus host disease.

4.4.3.1 Clinical evidence

Evidence came from three randomised controlled trials, three retrospective cohort studies and four retrospective case series.

4.4.3.1.1 R-BEAM followed by ASCT versus B-BEAM followed by ASCT

Low quality evidence from one study of 224 patients reported that overall rate of grade 3-5 non-haematologic toxicities and grade 3-5 mucositis, but not other individual grade 3-5 non-haematologic toxicities, overall survival, progression-free survival, and treatment-related mortality were significantly lower in R-BEAM than B-BEAM (HRs not reported [BMT CTN 0401]).

4.4.3.1.2 R-ICE followed by ASCT versus R-DHAP followed by ASCT

One study (CORAL) with 477 patients provided moderate quality evidence that overall survival, progression-free survival, and event-free survival did not differ significantly between R-ICE and R-DHAP (HRs not reported).

4.4.3.1.3 (R-)GDP followed by ASCT versus (R-)DHAP followed by ASCT

One study with 619 patients (NCIC-CTG LY-12) provided low quality evidence that quality of life was significantly better or similar in (R-)GDP compared to (R-)DHAP and grade 3-4 nausea, febrile neutropenia and overall occurred significantly less in (R-)GDP than in (R-)DHAP, but the treatment groups did not differ in other individual grade 3-4 adverse events, overall survival, overall survival after transplantation, event-free survival, event-free survival after transplantation, overall response rate and rate of ASCT transplantation (HRs not reported),

4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy

Low quality evidence from an indirect comparison of two randomised trials (CORAL and NCIC-CTG LY.12) suggested uncertainty about whether outcomes are better with R-GDP than with RICE.

4.4.3.1.5 R(if CD+)-ICE followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-DHAP followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-GDP followed by ASCT (if < 66 years and response)

Very low quality evidence from one study with 113 patients (Kusano et al, 2014) reported median second progression-free survival was longer in (R-)ICE than in two other two treatment groups combined and in (R-)ICE compared to (R-)DHAP alone, but not to (R-)GDP alone. There was significantly more grade 3-4 renal dysfunction with (R-)DHAP than in other two treatment groups, but the three treatment groups did not differ in overall or complete response, overall survival ((R-)ICE versus the other two treatment groups combined), median time from first progression to second progression or last follow up, and grade 3-4 haematological side effects (HRs not reported).

4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

Oh et al (2015) provided very low quality evidence that median time to progression was significantly longer in R-MICE than R-DICEP (HR not reported; n = 38).

4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

Very low quality evidence from one study with 65 patients (Zhang et al, 2011) suggest that neutrocytopenia and gastrointestinal tract reactions occurred significantly more in RICE than R-GemOx (HR not reported).

4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

Very low quality evidence about outcomes following allogeneic transplantation came from 4 retrospective case series (Avivi et al, 2014; Rigacci et al, 2012; Sirvent et al, 2010 and van Kampen et al, 2011) including 807 patients. Overall survival at five years after allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) ranged from 34% to 43% and five year progression free survival ranged from 30% to 37%. The rates of non-relapse mortality ranged from 28% to 38%, rates of acute graft-versus-host disease ranged from 32% to 51% and rates of chronic graft-versus-host disease ranged from 35% to 42%.

Referenzen

Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):671-678.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Blood* 2012;120(21):745.

Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-3496.

Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Coral final report. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 4):iv107.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;v 27(no. 15_suppl):8509.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch DC, Trněný M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2012;28(27):4184-4190.

Kusano Y, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Tadahiro G, Nitta H, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) was the best salvage regimen in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Blood* 2014;124(21):5432.

Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: an instrumental variable analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56:1756-1762.

Rigacci L, Puccini B, Dodero A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.

Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.

van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10): 1342-1348.

Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(13): 1662-1668.

Zhang H, Wang H, Fu K, Hou Y, Li W, Zhou S, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2011;38(18):1107-1110.

Cwynarski K et al., 2019 [2].

British Society for Haematology (BSH)

The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper.

Zielsetzung

The BSH produces Good Practice Papers to recommend good practice in areas where there is a limited evidence base but for which a degree of consensus or uniformity is likely to be beneficial to patient care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Keine Beteiligung von Patientenvertretungen an der Leitlinienerstellung, lediglich zur externen Begutachtung vorgelegt²,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Angaben zur systematischen Auswahl fehlen, kritische Bewertung der Literatur im Rahmen der Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit GRADE, aber keine Details beschrieben,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht erwähnt, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Gültigkeit nicht erwähnt, Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed database was searched for English language articles up to August 2018 [...]. The references from relevant publications were searched and published guidelines by the European Society for Medical Oncology were noted.

LoE/GoR

GRADE nomenclature

Strength of recommendation

Strong (grade 1)	Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.
------------------	---

Weak (grade 2)	Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations
----------------	--

² The manuscript was reviewed by representatives from the Lymphoma Association; this organisation does not necessarily approve or endorse the contents.

require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.

Quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context, it is useful to consider the uncertainty of knowledge and whether further research could change what we know or our certainty.

(A) High	Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.
(B) Moderate	Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision wide confidence intervals or methodological flaws e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).
(C) Low	Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, case series or just opinion.

Recommendations

Relapse or Refractory Disease

Consider radiotherapy if omitted from initial therapy with localized relapse (1B).

Patients should be offered a clinical trial wherever possible (1A).

The choice of salvage regimen should be the same as those used in the treatment of relapsed diffuse large B-cell lymphoma with consolidation HDT/autologous stem cell transplantation (ASCT) for response disease. Radiotherapy pre- or post-ASCT should be considered if previously omitted (2B).

Hintergrund

Patients in whom consolidation RT was omitted should be considered for RT if presenting with residual localized mediastinal disease that is fluoro-deoxyglucose (FDG)-avid on PET-CT and, if feasible, a biopsy should be performed to prove recurrent or residual disease.

There is a lack of data regarding the optimal 'salvage' chemotherapy regimen for relapsed PMBCL, in whom CMR has been achieved previously. Therefore, it appears reasonable that the approach to 'salvage' chemotherapy regimens should be similar to that used in the treatment of relapsed DLBCL (Chaganti et al, 2016). Given the young age of presentation combined with infrequent bone marrow involvement at relapse (Bishop et al, 1999), it is suggested that high dose therapy (HDT)/ASCT should be considered with curative intent, albeit there is a paucity of published outcome data in the rituximab era.

The importance of chemosensitive disease prior to HDT/ASCT was identified in the pre-rituximab era (Kuruvilla et al, 2008), and this has been reinforced by recent data published by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Avivi et al, 2017).

In their retrospective study, 86 patients had received HDT/ASCT and the majority had prior rituximab-containing therapy. At a median follow-up of 5 years, those patients transplanted in CR/partial remission (PR) >1 had a PFS of 64% and OS of 85% compared with 39% and 41%, respectively, for chemorefractory disease at the time of transplant. If RT has not been given previously, it can play an important part in local disease control and can be safely given pre- and post-ASCT with judicious planning of RT and careful attention to RT volume and lung doses (Lane et al, 2012).

The evidence for the role of allogeneic stem cell transplantation in PMBCL is very limited and needs to be examined in prospective clinical trials. There are many new emerging therapeutic agents, such as brentuximab vedotin (Jacobsen et al, 2015), agents directed at the PDCD1 (PD-1)/CD274 (PD-L1) axis (Zinzani et al, 2017a) and CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy (Neelapu et al, 2017), which may have a role in salvage therapy in the future, but currently the evidence for their use in PMBCL is sparse (Jacobsen et al, 2015) and, in the case of brentuximab vedotin, conflicting data of its proposed efficacy in PMBCL have been reported (Zinzani et al, 2017b). Participation in a clinical trial should be considered.

Referenzen

Avivi I, Boumendil A, Finel H, Nagler A, Bothelo de Sousa A, Ribera Santasusana JM, et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2017;53:1001-1009.

Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, Janik J, Jaffe ES, Elwood PC. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2479-2485.

Chaganti S, Illidge T, Barrington S, McKay P, Linton K, Cwynarski K, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;174(1):43-56.

Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015;125(9):1394-1402.

Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR, et al. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. *Leukemia & Lymphoma* 2012;53(6):1130-1136.

Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377(26):2531-2544.

Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017a;130(3):267-270.

Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, Di Rocco A, Salvi F, Cabras MG, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. *Blood* 2017b;129(16):2328-2330.

Gilson D et al., 2019 [4].

British Association of Dermatologists (BAD)

British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018.

Zielsetzung

The overall objective of the guideline is to provide up-to-date, evidence-based recommendations on the management of primary cutaneous lymphoma in the U.K. The document aims to: (i) offer an appraisal of all relevant literature up to February 2018 focusing on any key developments; (ii) address important, practical clinical questions

relating to the primary guideline objective; (iii) provide guideline recommendations with, where appropriate, some health economic implications; and (iv) discuss potential developments and future directions.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Keine Beteiligung von Patientenvertretungen an der Leitlinienerstellung, lediglich zur externen Begutachtung vorgelegt,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematik der Suche und Auswahl der Literatur dargelegt, kritische Bewertung erwähnt, aber keine Details beschrieben,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, die Verknüpfung mit der Evidenz ist nur indirekt über den Hintergrundtext zu den Empfehlungen möglich, Evidenzgrade fehlen,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Targeted literature searches were carried out in the PubMed, MEDLINE and Embase databases and the Cochrane Library [...] to February 2018. [...] Additional relevant references were also retrieved from citations in the reviewed literature.

LoE

Tabelle 6: Levels of Evidence

Level of evidence	Type of evidence
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias*
2++	High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias or chance and a significant risk that the relationship is not causal*
3	Non-analytical studies (for example, case reports, case series)
4	Expert opinion, formal consensus
* Studies with a level of evidence '1-' should not be used as a basis for making a recommendation.	

GoR

Tabelle 7: Strength of Recommendation

Class	Evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population, or A systematic review of RCTs or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results Evidence drawn from a NICE technology appraisal
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results, or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4, or Extrapolated evidence from studies rated as 2+, or Formal consensus
D (GPP)	A good practice point (GPP) is a recommendation for best practice based on the experience of the guideline development group

Recommendations

8.2.2 Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma (not otherwise specified)

PCLBCL (NOS) includes rare morphological variants of DLBCL such as anaplastic lymphoma, plasmablastic lymphoma, T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma and intravascular large B-cell lymphoma, which may rarely present primarily in the skin.³ These variants should be treated with systemic lymphoma chemotherapy protocols.

Referenzen

3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-3785.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (last accessed 8 October 2018).
11. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112(5):1600-1609.
259. Fenot M, Quereux G, Brocard A, Renaut JJ, Dreno B. Rituximab for primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma – leg type. *Eur J Dermatol* 2010;20(6):753-757.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [8].

B-Cell Lymphomas; Vers. 03.2022.

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 limitierter höherwertiger Evidenz, zu Behandlungsmethoden für Patientinnen und Patienten mit einem FL3B und Subentitäten des DLBCL, 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 Hintergrundtext³,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines® for B-cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in DLBCL published since the previous Guidelines update [...].

LoE/GoR

Tabelle 9: NCCN Categories of Evidence and Consensus

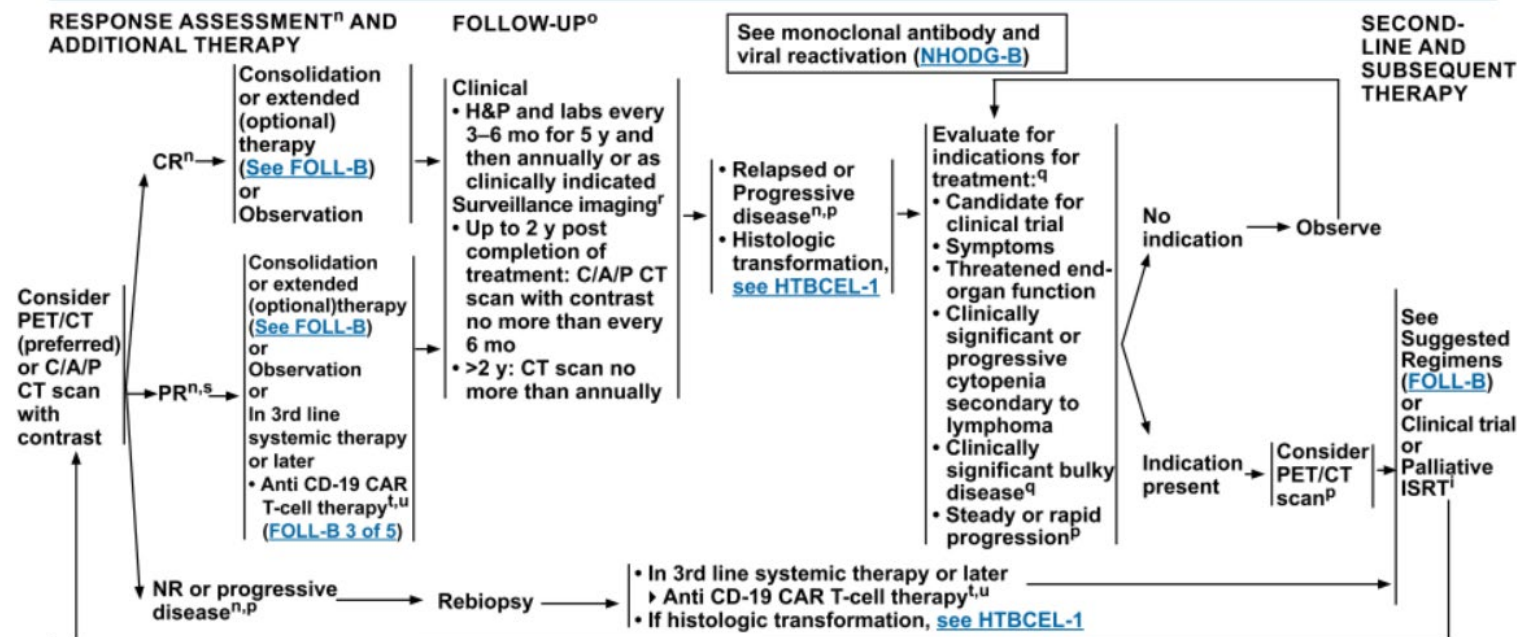
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that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

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

³ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

Recommendations

Follicular Lymphoma



ⁱ See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

ⁿ See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C). PET/CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS).

^o Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see Discussion for consensus imaging recommendations.

^p Consider possibility of histologic transformation in patients with progressive disease, especially if LDH levels are rising, single site is growing disproportionately, extranodal disease develops, or there are new B symptoms. If clinical suspicion of transformation, FDG-PET may help identify areas suspicious for transformation. FDG-PET scan demonstrating marked heterogeneity or sites of intense FDG avidity may indicate transformation, and biopsy should be directed at the most FDG-avid area. Functional imaging does not replace biopsy to diagnose transformation. If transformation is histologically confirmed, treat with anthracycline-based therapy. See Management of Transformation (FOLL-6).

^q See GELF criteria (FOLL-A).

^r Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

^s A PET-positive PR is associated with a shortened PFS (See Discussion); however, additional treatment at this juncture has not been shown to change outcome.

^t This includes ≥2 of chemoimmunotherapy regimens. For example, prior treatment with BR and RCHOP.

^u See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy (NHODG-F).

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

FOLL-5

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

SECOND-LINE THERAPY^j

Preferred regimens (in alphabetical order)

- Bendamustine^{k,l} + obinutuzumab^m or rituximab (not recommended if treated with prior bendamustine)
- CHOP + obinutuzumab^m or rituximab
- CVP + obinutuzumab^m 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](#)

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**FOLL-B
2 OF 5**

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	
▶ Axicabtagene ciloleucel ^f	

^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 ibritumomab tiuxetan.

^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 ibritumomab tiuxetan. If ibritumomab tiuxetan 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 \(NHODG-E\)](#).

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

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

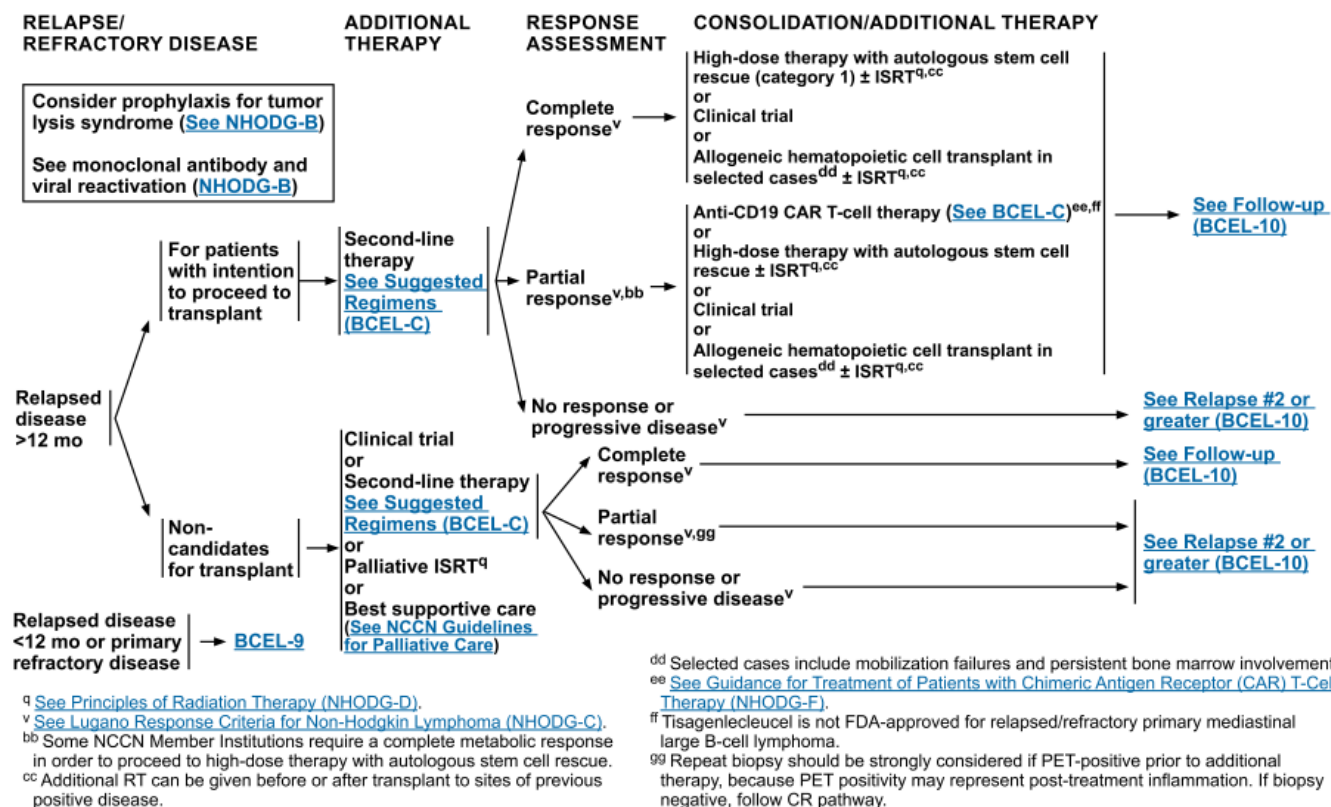
Diffuse Large B-Cell Lymphoma



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2022 Diffuse Large B-Cell Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



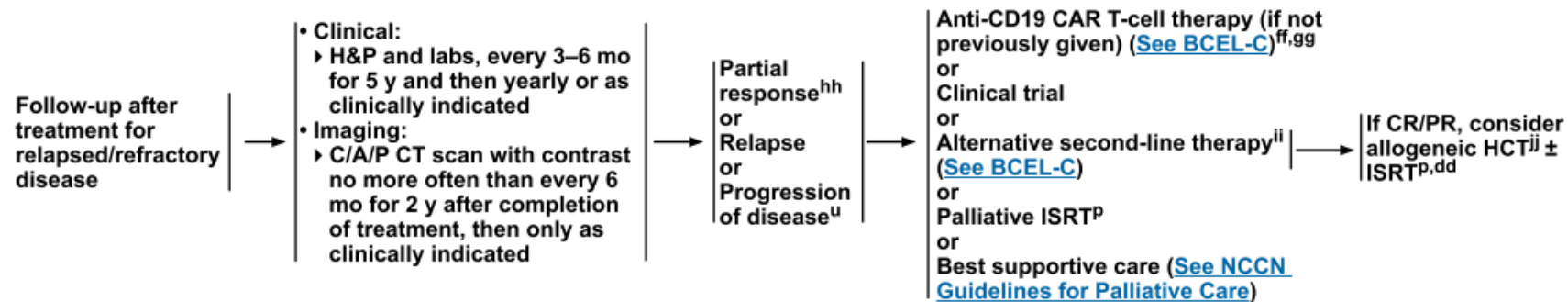
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BCEL-8

FOLLOW-UP

RELAPSE #2 OR GREATER



Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)

See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

^p See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^u See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).

^{dd} Additional RT can be given before or after transplant to sites of previous positive disease.

^{ff} See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy (NHODG-F).

^{gg} Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.

^{hh} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

ⁱⁱ Patients who progress after three successive regimens are unlikely to derive additional benefit from currently utilized combination chemotherapy regimens, except for patients with a long disease-free interval.

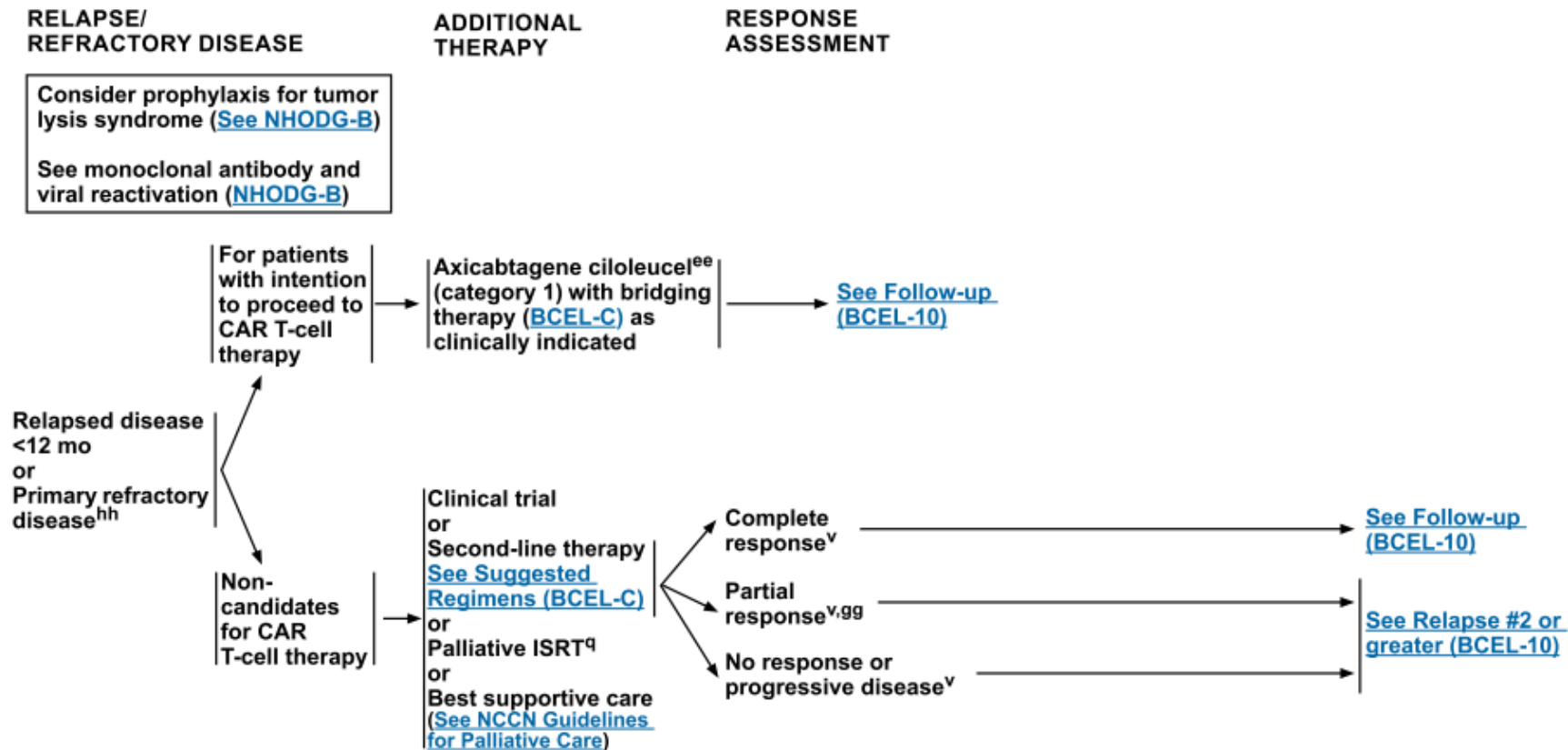
^{jj} Patients achieving high-quality CR/PR following alternative second-line therapy may benefit from an allogeneic HCT.

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 5.2021, 09/22/21 © 2021 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BCEL-8



^q [See Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^v [See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

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

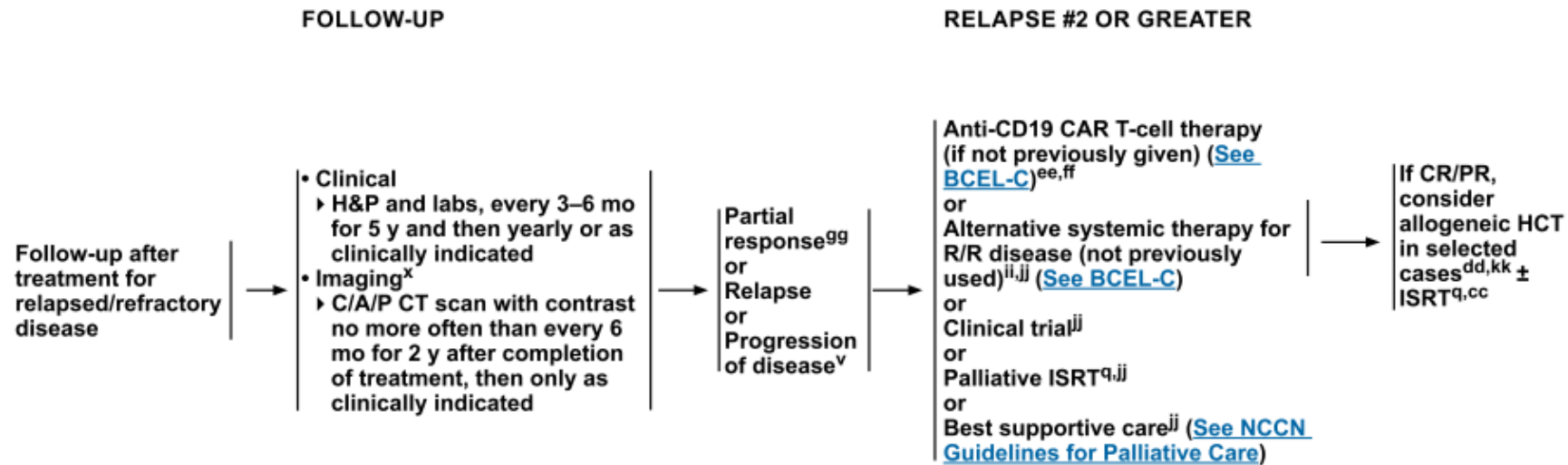
^{gg} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

^{hh} Management of localized refractory disease is uncertain. RT ± chemoimmunotherapy followed by high-dose therapy with stem cell rescue may be an option for some patients.

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BCEL-9



Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B)

See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)

^q See Principles of Radiation Therapy (NHODG-D).

^v See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma (NHODG-C).

^x Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

^{cc} Additional RT can be given before or after transplant to sites of previous positive disease.

^{dd} Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.

^{ee} See Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy (NHODG-F).

^{ff} Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.

^{gg} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.

ⁱⁱ Patients who progress after three successive regimens are unlikely to derive additional benefit from currently utilized combination chemotherapy regimens, except for patients with a long disease-free interval.

^{jj} If not a candidate for CAR T-cell therapy.

^{kk} Patients achieving high-quality CR/PR following alternative second-line therapy may benefit from an allogeneic HCT.

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

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

SECOND-LINE THERAPY^{d,i,j}
(intention to proceed to transplant)

Preferred regimens (in alphabetical order)

- DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab

Other recommended regimens (in alphabetical order)

- ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab
- GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab
- MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab

SECOND-LINE THERAPY^{d,i,j}
(non-candidates for transplant)

Preferred regimens (in alphabetical order)

- GemOx ± rituximab
- Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab^{k,l}
- Tafasitamab-cxix^m + lenalidomide

Other recommended regimens (in alphabetical order)

- CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab
- DA-EPOCH ± rituximab
- GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab
- Gemcitabine, vinorelbine ± rituximab (category 3)
- Rituximab

Useful in certain circumstances

- Brentuximab vedotin for CD30+ diseaseⁿ
- Bendamustine^k ± rituximab (category 2B)
- Ibrutinib^{n,o} (non-GCB DLBCL)
- Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL)

CAR T-CELL THERAPY BRIDGING OPTIONS

Typically 1 or more cycles as necessary until CAR T-Cell product is available

- DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab
- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab
- GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab
- Polatuzumab vedotin-piiq ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis)

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

See First-line Therapy on [BCEL-C 1 of 6](#).

See Third-Line and Subsequent Therapy on [BCEL-C 3 of 6](#).

See Footnotes on [BCEL-C 4 of 6](#).

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**BCEL-C
2 OF 6**

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

CONSOLIDATION AFTER ALTERNATE SECOND-LINE THERAPY

- Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases^p for CR/PR following alternative second-line therapy

THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY^q

- Anti-CD19 CAR T-cell therapy^r
 - ▶ Axicabtagene ciloleucel
 - ▶ Lisocabtagene maraleucel
 - ▶ Tisagenlecleucel^s
- Loncastuximab tesirine-lpyl^{m,t}
- Selinexor (only after at least two lines of systemic therapy; including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy)^u

See First-line Therapy on [BCEL-C 1 of 6](#).

See Second-line Therapy on [BCEL-C 2 of 6](#).

See Footnotes on [BCEL-C 4 of 6](#).

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

**BCEL-C
3 OF 6**



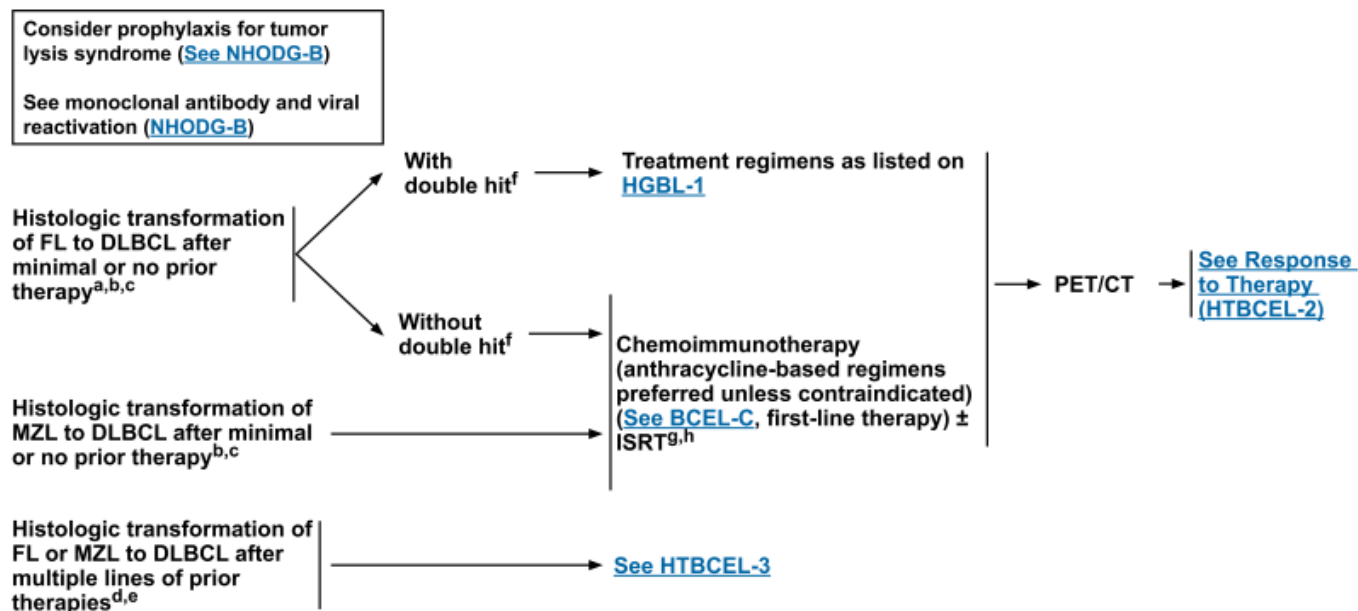
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2022

Histologic Transformation of Indolent Lymphomas to DLBCL

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

HISTOLOGIC TRANSFORMATION OF INDOLENT LYMPHOMAS TO DLBCL



^a Perform FISH for BCL2 rearrangement [t(14;18)], and MYC rearrangements [t(8;14) or variants, t(8;22), t(2;8)].

^b ISRT alone or one course of single-agent therapy including rituximab.

^c NGS may be useful for treatment selection.

^d This includes ≥2 of chemoimmunotherapy regimens for indolent or transformed disease. For example, prior treatment with BR and RCHOP.

^e Perform FISH for BCL6 and MYC rearrangements.

^f In the 2017 revised WHO classification of lymphomas, DLBCL, double hit has been designated in a unique category called high-grade B-cell lymphomas with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6.

^g [See Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

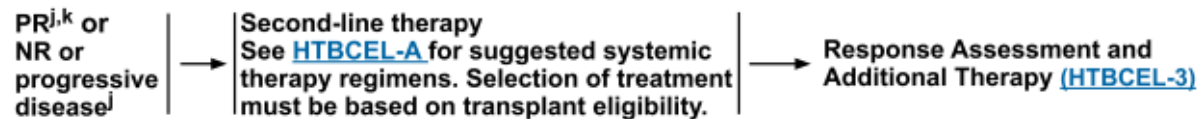
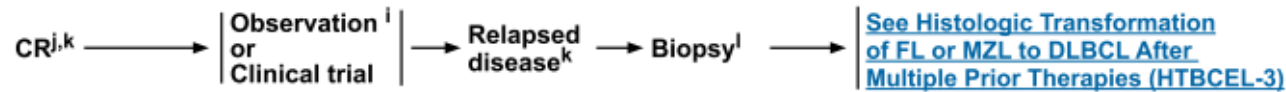
^h Consider ISRT for localized presentations, bulky disease, and/or limited osseous disease.

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

HTBCEL-1

HISTOLOGIC TRANSFORMATION OF FL OR MZL TO DLBCL (AFTER MINIMAL OR NO PRIOR THERAPY) RESPONSE TO THERAPY



Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

ⁱ Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see [Discussion](#) for consensus imaging recommendations.

^j [See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#). PET/CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS).

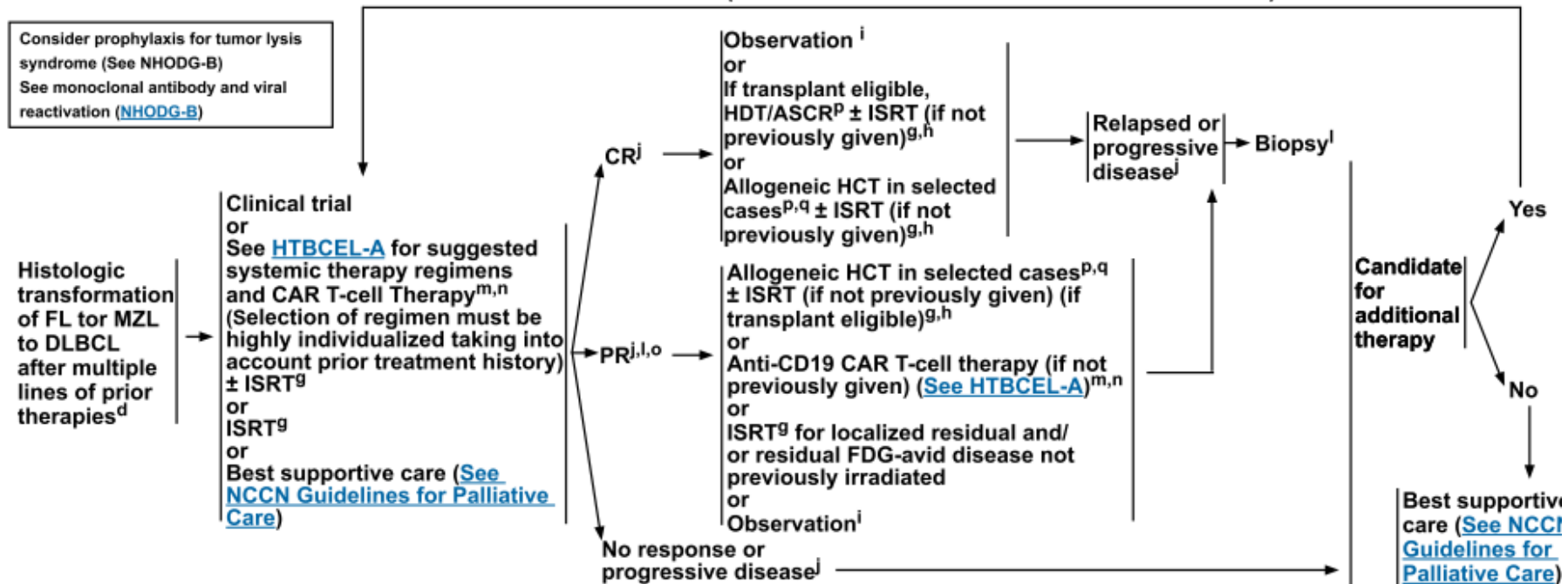
^k If transformation is coexisting with extensive FL, consider maintenance (see FOLL-5, Optional Extended Therapy).

^l Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy because PET positivity may represent post-treatment inflammation. Patients with a durable response for transformed disease may recur with the original indolent lymphoma. In that case, the management should be as per [FOLL-5](#). If biopsy negative, follow CR pathway.

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

HISTOLOGIC TRANSFORMATION OF FL AND MZL TO DLBCL (AFTER MULTIPLE LINES OF PRIOR THERAPIES)^d



^d This includes ≥2 of chemoimmunotherapy regimens for indolent or transformed disease, for example, prior treatment with BR and RCHOP.

^g See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^h Consider ISRT for localized presentations, bulky disease, and/or limited osseous disease.

ⁱ Follow-up includes diagnostic tests and imaging using the same modalities performed during workup as clinically indicated. Imaging should be performed whenever there are clinical indications. For surveillance imaging, see [Discussion](#) for consensus imaging recommendations.

^j See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#). PET/CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS).

^l Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy because PET positivity may represent post-treatment inflammation. Patients with a durable response for transformed disease may recur with the original indolent lymphoma. In that case, the management should be as per [FOLL-5](#). If biopsy negative, follow CR pathway.

^m Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.

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

^o If proceeding to transplant, consider additional systemic therapy ± ISRT to induce CR prior to transplant. Anti-CD19 CAR T-cell therapy is not an appropriate treatment option for patients in CR.

^p Data on transplant after treatment with anti-CD19 CAR T-cell therapy are not available. HDT/ASCR is not recommended after anti-CD19 CAR T-cell therapy. Allogeneic HCT could be considered but remains investigational.

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

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

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

SYSTEMIC THERAPY REGIMENS^c		
Intention to proceed to transplant	Preferred regimens • RCHOP (if not previously given) • If previously treated with anthracycline-based regimen (in alphabetical order) ▶ DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab ▶ GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab ▶ ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab	
Non-candidates for transplant	Preferred regimens • RCHOP (if not previously given) • If previously treated with anthracycline-based regimen (in alphabetical order) ▶ GemOx ± rituximab ▶ Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab^{d,e} ▶ Tafasitamab-cxix^f + lenalidomide	Other recommended regimens (in alphabetical order) • CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab • GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • Loncastuximab tesirine-lpyl^{f,g}

ANTI-CD19 CAR T-CELL THERAPY^{h,i}
• Histologic transformation of FL or MZL (all subtypes) ▶ Lisocabtagene maraleucel • Histologic transformation of FL or nodal MZL ▶ Axicabtagene ciloleucel ▶ Tisagenlecleucel

^a See references for regimens on [HTBCEL-A 2 of 2](#).

^b 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 ibritumomab tiuxetan.

^c Inclusion of any anthracycline or anthracenedione in patients with impaired cardiac functioning should have more frequent cardiac monitoring.

^d 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.

^e Bendamustine, rituximab, and polatuzumab vedotin-piiq is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL or HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6.

^f It is unclear if tafasitamab or loncastuximab tesirine or if any other CD-19 directed therapy would have a negative impact on the efficacy of subsequent anti-CD19 CAR T-cell therapy.

^g Loncastuximab tesirine is FDA approved for relapsed or refractory DLBCL, high-grade B-cell lymphoma (HGBL) with translocation of MYC and BCL2 and/or BCL6 (double/triple-hit lymphoma), and HGBL, NOS, as well as DLBCL arising from FL and MZL.

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

ⁱ Patients should have received at least one anthracycline or anthracenedione-based regimen, unless contraindicated.

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

**HTBCEL-A
1 OF 2**

Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma

FIRST-LINE THERAPY^{a,b}

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

Optimal first-line therapy for PMBL^c is more controversial than other subtypes. Most commonly used treatment options are listed below.

Dose-adjusted EPOCH + rituximab (DA-EPOCH-R) x 6 cycles

OR

RCHOP x 4 or 6 cycles

Restage with PET/CT

Complete response^d
(PET negative [5-PS 1-3])^e

Partial response^d
(PET positive [5-PS 4])^{e,f}

Progressive disease^d
(PET positive [5-PS 5])^e

- After DA-EPOCH-R x 6 cycles
 - Observe
- After R-CHOP x 6 cycles
 - ISRT^g (preferred) or Observe
- After R-CHOP x 4 cycles
 - Followed by consolidation with ICE (3 cycles) ± rituximab (category 2B)

Negative

Repeat biopsy^h

Positive

ISRT^g followed by restaging with PET/CT or Relapsed/refractory therapy

Repeat biopsy^h

FOLLOW-UP

- Clinical
- H&P and labs, every 3–6 mo for 5 y and then yearly or as clinically indicated
 - Imagingⁱ
 - C/A/P CT scan with contrast no more often than every 6 mo for 2 y after completion of treatment, then only as clinically indicated

→ Relapse

Relapsed/refractory therapy: Pembrolizumab or Nivolumab ± brentuximab vedotin (category 2B) or Manage as Relapsed/refractory DLBCL ([See BCEL-8](#))

^a 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 ibritumomab tiuxetan.

^b An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

^c Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) can be defined as a clinical entity presenting with primary site of disease in the anterior mediastinum with or without other sites and has histology of DLBCL. Clinical pathologic correlation is required to establish diagnosis. PMBL overlaps with gray zone lymphomas that have intermediate features between Hodgkin lymphoma and PMBL and have unique diagnostic characteristics. See Gray Zone Lymphoma (BCEL-B 2 of 3). [See Special Considerations for Adolescent and Young Adult Patients \(AYA\) with B-Cell Lymphomas \(NHODG-B 5 of 5\)](#)

^d [See Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).

^e PET/CT scan should be interpreted via the PET Five-Point Scale (5-PS) ([See NHODG-C 3 of 3](#)).

^f Persistent PET/CT positive masses at end-of-treatment after DA-EPOCH-R (5PS 4 and on visual inspection demonstrate minimal uptake above liver) can be observed (with follow-up scans) without biopsy.

^g [See Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).

^h Residual mediastinal masses are common. PET/CT scan is essential post-treatment. Biopsy of PET/CT scan positive mass is recommended if additional systemic treatment is contemplated.

ⁱ Surveillance imaging is used for monitoring asymptomatic patients. When a site of disease can only be visualized on PET/CT scan (eg, bone), it is appropriate to proceed with PET/CT scans for surveillance.

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

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

PMBL-1

Version 3.2022, 04/25/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2019[1].

Lymphoma.

Fragestellungen

- What are the diagnostic criteria for the most common lymphomas?
- What are the staging and re-staging procedures for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended treatment and management options for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas?
- What are the recommended follow-up procedures for patients with malignant Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma?

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, zu Behandlungsmethoden für Patientinnen und Patienten mit einem FL3B und Subentitäten des DLBCL, wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe, aber keine Einbeziehung von Patientenvertretungen,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Angaben zur systematischen Auswahl und kritischen Bewertung der Literatur fehlen⁴,
- Verfahren zur Konsensfindung (formal und informell) erwähnt, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind identifizierbar, Angaben zu Literaturverknüpfungen, Evidenzbewertung und Graduierung der Empfehlungen fehlen,
- Beschreibung des Verfahrens zur Überwachung und Aktualisierung ist widersprüchlich⁵.

Recherche/Suchzeitraum:

Medical journal articles were searched using Medline (1950 to October Week 1, 2015), EMBASE (1980 to October Week 1, 2015), Cochrane Database of Systematic Reviews (3rd Quarter, 2015), and PubMed electronic databases. An updated review of the relevant existing practice guidelines for lymphoma was also conducted by accessing the websites of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), the British Columbia Cancer Agency (BCCA), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the British Committee for Standards in Haematology.

⁴ Updated evidence was selected and reviewed by members from the Alberta Provincial Hematology Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Resource Unit.

⁵ A formal review of the guideline will be conducted at the Annual Provincial Hematology Tumour Team Meeting in 2015. If critical new evidence is brought forward before that time [...] the guideline working group members will revise and update the document accordingly. (siehe 'Maintenance')

The original guideline was developed in March 2006 and was revised on the following dates: May 2007, June 2009, November 2009, January 2011, December 2011, September 2012, April 2013, December 2014, December 2015, February 2016 and April 2016. (siehe 'Development and Revision History')

LoE

Tabelle 10: Levels of Evidence

Level	Description of Evidence
I	• evidence from at least one large randomized controlled trial (RCT) of good methodological quality with low potential for bias • meta-analyses of RCTs without heterogeneity
II	• small RCTs • phase II RCTs • large RCTs with potential bias or meta-analyses including such RCTs with heterogeneity
III	• prospective cohort studies • post-hoc and ad-hoc analyses of RCTs
IV	• retrospective cohort studies • case-control studies • instrument validation studies (note: could be level III, based on size of population, methods)
V	• studies without a control group • case reports • expert opinions • review articles or narrative reviews • Delphi studies • cross-sectional studies (interviews, focus groups, surveys)

GoR

Tabelle 11: Strength of Recommendations

A	Strongly recommended; strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit.
B	Generally recommended; strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit.
C	Optional; insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risks/disadvantages.
D	Generally not recommended; moderate evidence against efficacy or for adverse outcomes.
E	Never recommended; strong evidence against efficacy or for adverse outcomes.

Sonstige methodische Hinweise

Die Feststellung der Stärke der Evidenz und eine Graduierung der Empfehlungen nach dem oben aufgeführten Klassifikationsschema erfolgt bei der Leitlinienerstellung durch das Alberta Provincial Hematology Tumour Team, gemäß Methodenpapier, erst seit Ende 2019.

Recommendations

III. Treatment of non-Hodgkin Lymphomas

Treatment of relapsed DLBCL

All patients younger than 65-70 years of age who experience disease persistence or progression after initial RCHOP chemotherapy should be considered for high dose salvage therapy with autologous stem cell transplantation (SCT). These patients should be referred to the BMT clinic as soon as possible, or a transplant physician should be contacted directly to discuss management decisions. Often these patients will require special salvage therapy recommendations that may necessitate management by the transplant program in a hospital setting (e.g., R-DICEP or R-MICE). Potential transplant candidates should receive rituximab with the salvage chemotherapy to maximize the chance of response, and in-vivo purge blood of tumour cells. Other patients who are not transplant candidates could receive conventional salvage therapy regimens such as DHAP, ICE, GDP, CEPP or MEP. Amongst these options, GDP is generally preferred because it can be given on an outpatient basis. Prognosis of relapsed DLBCL patients who do not undergo high-dose chemotherapy (HDCT) and SCT is extremely poor, with median survival rates of less than 6 months. Palliation is the main goal for non-transplant candidates. Involved field radiotherapy (IFRT) to symptomatic sites may also benefit palliative patients. Third-line chemotherapy for relapsed DLBCL is rarely of benefit. If done, there has usually been a definite response to second line therapy, with disease control during and for a few months after the second-line treatment finished. Some palliative patients at or beyond second relapse may have symptomatic benefit from prednisone alone, or low dose daily oral chemotherapy with chlorambucil 0.1 mg/kg/day or etoposide 50 mg/day, or combination oral therapy such as PEPC.

Treatment of special DLBCL entities

Double Hit Lymphoma with MYC and BCL2 mutations/rearrangements by FISH

The largest multicentre retrospective analysis of 311 double hit lymphoma patients reported an OS rate of <50% if IPI=2-5 vs 65% for IPI=0-1, and >80% if IPI=0 (Petrich et al. 2014). In addition, the OS rate was approximately 90% for 39 patients who achieved CR following induction chemotherapy and then underwent SCT compared to 60% for 112 patients who achieved CR but did not receive SCT. Although this numerical difference was not statistically significant ($p=0.1$), it was very clinically significant, indicating that the study was underpowered to draw any meaningful conclusions regarding the role of ASCT consolidation. More recently, Landsburg et al. (2017) reported outcomes of 159 patients with Double-Hit lymphoma who achieve CR following induction therapy. This study demonstrated that PFS and OS were superior with an intensive regimen relative to RCHOP, and that ASCT only improve outcomes for patients who initially received RCHOP, but not an intensive regimen. These studies suggest that DHL patients treated with RCHOP should be considered for ASCT consolidation, especially with IPI=2-5 at diagnosis, however other patients who achieve CR after an intensive induction regimen (such as DA-EPOCH-R or R-CODOXM/IVAC) probably should not receive ASCT consolidation. Due to the lack of prospective randomized controlled studies, however, it is impossible to determine if the optimal approach involves RCHOP induction followed by ASCT or an intensive induction chemotherapy regimen.

Alberta Recommendations for special DLBCL entities

1. DLBCL with MYC translocated by FISH

- MYC-rearranged DLBCL (or intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma) but no translocation of BCL2 or BCL6: R-CHOP x 6 cycles for most patients. However, for the

poor prognosis situation of MYC mutated and age <70 years and IPI 4-5: R-CHOP x 4 then RDHAP or RDICEP x 1, then HDCT/ASCT. Alternatively, R-CODOX-M/IVAC or DA-EPOCH-R should be considered

- MYC rearranged and BCL2 or BCL6 rearranged (double hit) or BCL2 and BCL6 rearranged (triple hit):

IPI=0-1

⇒ RCHOP or with HDMTX after cycles 2, 4, 6 or

⇒ DA-EPOCH-R

IPI=2-5

⇒ RCHOP with HDMTX after cycles 2 ($\pm$ 4) then RDICEP x 1 then HDCT/ASCT using CNS penetrating regimen with either R-BuMel/ASCT or R-MelTBI/ASCT (not BEAM)

Note: It is difficult to mobilize autologous blood stem cells after multiple cycles of intensive chemotherapy + G-CSF (RCODOXM/IVAC), particularly for older patients. Therefore, if the goal is to proceed to transplant, then RCHOP x 4 + HDMT x 2 is generally preferred for patients >60 years, or those who received prior chemotherapy for indolent lymphoma in the past and now have transformed disease.

⇒ DA-EPOCH-R or R-CODOX-M/IVAC

2. Intermediate between DLBCL and Hodgkin lymphoma:

- RCHOP x 6 cycles for most patients
- RCHOP followed by ASCT if high risk factors are present (IPI=3-5)

Referenzen

Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. J Clin Oncol 2017;35(20):2260-2267.

Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood 2014;124(15):2354-2361.

Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma

Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) of thymic origin represents 6-10% of all DLBCLs, and most commonly affects young adults (median age ~35), women more than men⁶¹. It frequently is associated with a bulky mediastinal mass that directly extends into extranodal thoracic tissues such as pleura, pericardium and chest wall, but rarely involves the marrow or intra-abdominal sites. Overall, PMBCL is associated with a better prognosis than other DLBCLs, including GCB DLBCLs. The IPI score tends not to work well for PMBCL because most patients are young with fairly well preserved performance status, and have elevated LDH. Therefore, limited vs advanced stage, and number extranodal sites (especially pleural effusions) tend to be the only factors that subdivide patients into excellent vs good prognosis. Likewise, because most patients have a very good prognosis, interim or end of treatment restaging PET imaging is associated with very high negative predictive value, but relatively low positive predictive value⁶². Therefore, a positive restaging PET scan should probably not be used alone to guide further therapy.

Treatment of PMBCL with RCHOP $\pm$ IFRT is associated with cure rates of approximately 75% and overall survival rates of 90%. Phase II studies have reported that intensifying chemotherapy (eg. dose adjusted EPOCH-R) maintains excellent outcomes while avoiding

IFRT, but there are no phase III randomized controlled trials that prove DA-EPOCH-R is superior to RCHOP, or even that IFRT after RCHOP improves survival rates relative to RCHOP alone. The latter is studied in the ongoing IELSG-37 clinical trial. A large retrospective study from 11 centres compared outcomes of 132 PMBCL patients treated with RCHOP (n=56) or with dose-adjusted R-EPOCH (n=76), and found similar survival rates of approximately 90% with both regimens⁶³. The prospective phase III CALGB/Alliance 50303 study randomized 464 DLBCL (including ~6% PMBCL) patients to RCHOP or DA-EPOCH-R, and found no difference in EFS or OS between regimens, although there was substantially more toxicity with DA-EPOCH-R. Unpublished retrospective real world data for 50 consecutive patients in Alberta treated with RCHOP from 2005-2017 found a long-term overall survival rate of approximately 90% regardless of limited (n=33) or advanced (n=17) stage at diagnosis, and regardless of treatment with (n=30) or without (n=20) IFRT. The OS rate was 100% for the 13 limited stage patients treated with RCHOP alone, without IFRT.

In conclusion, available evidence supports the use of RCHOP for patients with PMBCL, and does not support the use of DA-EPOCH-R. In view of the long term risk of secondary malignancy and premature heart disease from IFRT in young patients, IFRT should probably be restricted to those with bulky masses >10 cm at diagnosis that do not respond well to chemotherapy (eg. <50% response and could also be considered for patients with positive end of treatment PET/CT).

Referenzen

61. Martelli M, Ferreri A, Di Rocci A, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:318-327.
62. Lazarovici J, Terroir M, Arfi-Rouche J, Michot JM, Mussot S, Florea V, et al. Poor predictive value of positive interim FDG-PET/CT in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(12):2018-2024.
63. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, Epperla N, Reddy N, Ganguly S, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol* 2018;180(4):534-544.

Follicular Lymphoma

For grade 3b follicular lymphoma or DLBCL with areas of follicular lymphoma, R-CHOP should be used. Rituximab maintenance has not been proven effective following R-CHOP therapy for large B-cell lymphoma, and therefore is not recommended.

Therapy of relapsed disease. Therapeutic recommendations for recurrent follicular lymphoma need to be individualized, and no one recommendation is suitable for all patients. Numerous factors need to be taken into consideration before recommending therapy for recurrent follicular lymphoma, including: • Patient Factors: Age, co-morbidity, symptoms, short vs. long-term goals, preservation of future options, reimbursement/ability to pay for expensive treatments, acceptance of risks/toxicities of treatment option relative to potential benefit (RR, PFS, OS).

Disease Factors: Stage, sites of involvement, grade, transformation, prior therapy, time from prior therapy (disease-free interval).

Evidenzbasis:

For example, previously healthy patients younger than 70 years who relapse within 2 years of initial chemotherapy have a median life expectancy of <5 years, and are best managed with HDCT/ autologous SCT. HDCT/SCT maximizes the length of disease control for all patients less than 70 years, regardless of length of initial remission, and as such is a reasonable treatment option for those who accept potential risks/toxicities. Therefore, patients younger than 70 years without serious co-morbid disease, and who respond to salvage therapy should be considered for high dose chemotherapy and autologous (relapse 12) or allogeneic stem cell transplantation (relapse 3). A large retrospective study of consecutively treated relapsed follicular lymphoma patients in Alberta and BC reported 5 year overall survival rates following relapse of ~90% for

those who received ASCT vs ~60% for those who did not receive ASCT. This marked difference in survival retained significance in multivariate as well as instrumental variable analyses¹¹².

Conversely, some patients may be best managed by repeating their initial treatment regimen, especially if they achieved an initial remission greater than 5 years. Other patients should be changed to a second line standard-dose chemotherapy regimen (bendamustine, chlorambucil, CVP, fludarabine, etoposide, CEPP, GDP, FND, PEC, or MEP). For patients who have rituximab, it is reasonable to re-treat with rituximab alone or with chemotherapy as long as the patient attained at least a 6 month remission to prior rituximab-based therapy. Rituximab maintenance should only be used once in the course of a patient's disease (first remission or first relapse). Palliative, symptomatic care (possibly including palliative IFRT 4Gy/2 fractions) is usually the best option for patients who were refractory to their 2 most recent treatment regimens, those with CNS involvement, or those with an ECOG score of 3-4.

A phase 3, open-label, two-arm parallel, randomized trial (GADOLIN), compared obinutuzumab and bendamustine followed by obinutuzumab maintenance to bendamustine alone in patients with rituximab-refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma (failure to respond or progress during or within 6 months of a rituximab-containing regimen). The primary outcome was PFS, and other outcomes included OS, overall response, duration of response, quality of life, and adverse events. In the subgroup of patients with follicular lymphoma, the median PFS was 25.3 months in patients treated with obinutuzumab plus bendamustine versus 14 months in patients treated with bendamustine alone (HR[95%CI]: 0.52[0.39,0.69]; $p < 0.0001$). From the April 2016 data cut-off, median OS for obinutuzumab plus bendamustine was not estimable (NE) and median OS for bendamustine alone was 53.9 months (40.9 to NE) (HR[95%CI]: 0.58[0.39,0.86]; $p = 0.0061$). While there was no significant advantage reported for patients with other subtypes of iNHL, this was deemed to be based purely on the small numbers in other subgroups. Based on these results, it is recommended that obinutuzumab chemo-immunotherapy be considered in patients with rituximab-refractory iNHL. While the study used bendamustine as a chemotherapy backbone, few patients on the study had received bendamustine as their frontline therapy. Given current practice to use BR for the frontline treatment of FL and the fact that there is no biological reason that the same clinical benefit of obinutuzumab would not be seen in combination with other chemotherapies, alternate NHL chemotherapy backbones could be considered for patients deemed inappropriate for bendamustine retreatment. While there was a higher frequency of serious adverse events in the obinutuzumab plus bendamustine arm, many of these were infusion-related reactions which can be safely managed. Relatively frequent infections were also noted so prophylactic antibiotics and antivirals should be considered, especially when obinutuzumab is combined with bendamustine.

Another option to consider for rituximab-refractory relapsed FL patients is radioimmunotherapy with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin). This option, however, requires Director's Privilege approval, and is not currently listed on the Alberta Cancer Drug Benefit List for funding. In a small study of 57 patients with rituximab-refractory FL (median 4 prior therapies), the overall response rate to ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan was 74% (CR 15%) and median duration of response of 8.7 months. There may be small subset of patients (10-15%) who achieve long-term PFS following ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan^{90,113}.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2022)
am 17.05.2022**

#	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	[3-5]
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	#7 OR #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 May 2017 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 17.05.2022

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])
10	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])

#	Suchfrage
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 ("2017/05/01"[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 Medline (PubMed) am 17.05.2022

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 ("2017/05/01"[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 17.05.2022

- 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. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Lymphoma [online]. 09.2019. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2019. [Zugriff: 17.05.2022]. (Clinical practice guideline; Band LYHE-002, Vers 16). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
2. **Cwynarski K, Marzolini MAV, Barrington SF, Follows G, Illidge T, Stern S, et al.** The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. Br J Haematol 2019;185(3):402-409.
3. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
4. **Gilson D, Whittaker SJ, Child FJ, Scarisbrick JJ, Illidge TM, Parry EJ, et al.** British Association of Dermatologists and U.K. Cutaneous Lymphoma Group guidelines for the management of primary cutaneous lymphomas 2018. Br J Dermatol 2019;180(3):496-526.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLm_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 17.05.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-033OLI_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
7. **Li J, Zhou J, Guo W, Wang X, Zhao Y, Bai O.** Efficacy and safety of lenalidomide monotherapy for relapsed/refractory diffuse large B Cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2021;11:756728.
8. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 03.2022 [online]. 04.2022. Fort Washington (USA): NCCN; 2021. [Zugriff: 17.05.2022]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
9. **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: 17.05.2022]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.

10. **Ying Z, Song Y, Zhu J.** Effectiveness and safety of Anti-CD19 chimeric antigen receptor-T Cell immunotherapy in patients with relapsed/refractory large B-Cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:834113.

-
- [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 AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-224-z

Kontaktdaten

Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 20.06.2022

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Bei der beschriebenen Situation handelt es sich in der Regel bei der Erstlinientherapie um eine Behandlung mit Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und Prednisolon (R-CHOP) mit sechs bis acht Zyklen. Als zweite systemische Vortherapie wird im Falle eines Rezidivs bzw. bei einer refraktären Situation eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation durchgeführt. Bei Notwendigkeit einer erneuten Behandlung (Progress, Refraktärität oder Rezidiv) erfolgt als nächste Behandlung entweder die allogene Stammzelltransplantation oder die Behandlung mittels CAR-T-Zellen. Dies setzt allerdings voraus, dass die Patientin bzw. der Patient keine Kontraindikationen gegen diese Behandlung hat.

Sollte dies jedoch der Fall sein, kommen in palliativer Intention verschiedene Immun-Chemotherapie-Regime zum Einsatz. Gegeben werden kann eine Kombination aus Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin, gegebenenfalls eine intensivere Behandlung mit Rituximab, Iphosphamid, Carboplatin und Etoposid (R-ICE) oder Rituximab, Dexamethason, Cisplatin und Cytarabin (R-DHAP). Auch die Kombination aus Rituximab, Bendamustin und Polatuzumab Vedotin (Pola-BR) ist möglich und zugelassen.

Der pU plant folgende spezielle Patientenpopulation zu untersuchen: DLBCL nicht weiter spezifiziert (NOS), primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, high-grade B-Zell-Lymphom mit MYC, BCL2 und/oder BCL6 Rearrangements. Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?

Bei Patientinnen oder Patienten mit DLBCL nicht weiter spezifiziert (NOS) ergibt sich keine andere Vergleichstherapie. Bei Patienten oder Patientinnen mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom werden durch die Erstlinienbehandlung sehr hohe Heilungsraten erzielt. Daher ist die optimale Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität nicht endgültig geklärt, da glücklicherweise hier die Patientenzahl sehr gering ist. Die Behandlung erfolgt analog den Empfehlungen zum refraktären/rezidierten DLBCL. Für Patientinnen oder Patienten mit einem high-grade B-Zell-Lymphom mit MYC-, BCL2- und/oder BCL6-Rearrangements existieren bezüglich der beschriebenen Situation noch weniger Daten.

Kontaktdaten
Bundesärztekammer, Bereich Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 20.06.2022
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Kriterien, die immer berücksichtigt werden, sind der Allgemeinzustand des Patienten, Komorbiditäten und Untersuchungsergebnisse hinsichtlich der kardialen und pulmonalen Leistungsfähigkeit, um eine intensive Therapie wie die allogene Stammzelltransplantation oder die CAR-T-Zelltherapie überstehen zu können. Ist dies gegeben, sind diese beiden Verfahren die bevorzugten Therapieoptionen, die immer angestrebt werden sollten, weil sie ein kuratives Potenzial haben. Sollten diese intensiven Therapieformen für eine Patientin oder einen Patienten aus medizinischen, psychologischen oder anderen Gründen nicht geeignet sein, so stellen die oben angeführten Chemo-Immuntherapien die Optionen der Wahl dar.
Literatur
1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Lenz G, Chapuy B, Glaß B et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html (letzter Zugriff: 20. Juni 2022). Onkopedia-Leitlinien, April 2021.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-224-z

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) gehört zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Die Heilungsrate der aggressiven B-Zell-Lymphome liegt bei 60 - 70%.

Standard im Rezidiv oder bei Refraktärität nach einer Zweitlinientherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen. Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Patientenwunsch.

Formal unterscheiden wir traditionell in Therapieoptionen in kurativer und nicht-kurativer Intention.

Optionen in kurativer Intention sind

- CAR-T-Zellen
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation

Optionen in nicht-kurativer Intention sind

- Immunchemotherapie
- neue Arzneimittel (z. B. Antikörper-Drug-Konjugate).
- Chemotherapie

Inzwischen ist allerdings deutlich geworden, dass auch einzelne Patient*innen nach Therapie in nicht-kurativer Intention über lange Jahre progressionsfrei überleben, z. B. nach Polatuzumab Vedotin oder nach Tafasitamab / Lenalidomid.

Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien

Fragestellung

Der therapeutische Standard beim DLBCL nach mindestens zwei systemischen Vortherapien hat sich durch den Einsatz neuer Arzneimittel (CAR-T-Zellen, Polatuzumab Vedotin, Tafasitamab) in früheren Therapielinien geändert.

Stand des Wissens

Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Der Stellenwert der Bestrahlung ist nicht endgültig geklärt. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Patient*innen mit diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom liegt bei etwa 60 - 70%.

Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]

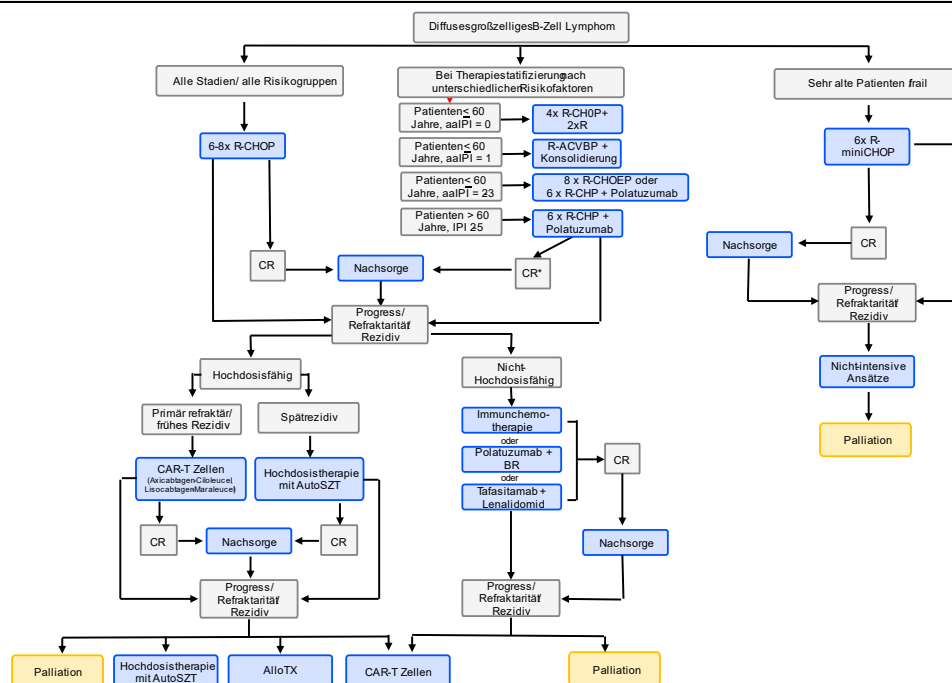
Kontaktdaten

Fachgesellschaften:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien



Standard im Rezidiv oder bei Refraktärität nach einer Zweitlinientherapie ist eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen. Sie richtet sich vor allem nach Allgemeinzustand und Komorbidität, bisherigem Ansprechen auf die Therapie, Biologie der Erkrankung und Patientenwunsch. Der Therapiestandard ändert sich derzeit, nachdem der Einsatz von CAR-T-Zellen bereits im ersten Rezidiv hoch wirksam ist und empfohlen wird [2-4].

Optionen beim rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien sind:

Kurativer Anspruch

- CAR-T-Zellen

Kontakt Daten <i>Fachgesellschaften:</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien
Aktuell sind von der EMA (European Medicines Agency) die CAR T-Zell-Produkte Axicabtagen Ciloleucel, Lisocabtagen Maraleucel und Tisagenlecleucel für Patient*innen mit mindestens 2 Vortherapien zugelassen [5, 6, 7]. Die Indikation besteht entsprechend den Zulassungsstudien für Patient*innen mit einem rezidierten/refraktären diffusen großzelligen B-Zell Lymphom, einem primären mediastinalen B-Zell Lymphom bzw. einem transformierten follikulären Lymphom. - Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation Jüngere Patient*innen mit chemorefraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie, oder Patient*innen im Rezidiv oder bei Refraktärität sind potenzielle Kandidat*innen für eine allogene Stammzelltransplantation [8, 9]. - Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation Bisher galt als Standardtherapie für Rezidive bei jüngeren Patient*innen (unterhalb des 60. Lebensjahr), aber auch bei älteren Patient*innen ohne Therapie-limitierende Komorbiditäten in den letzten Jahrzehnten eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation [10]. Befriedigende Behandlungsergebnisse sind allerdings nur dann zu erwarten, wenn das Rezidiv auf die konventionell dosierte Induktionstherapie anspricht. Bei einem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv < 12 Monate ist dies nur selten der Fall. Als Induktionstherapie erwiesen sich die R-GDP, R-DHAP- bzw. R-ICE-Protokolle als gleichwertig [11, 12]. Für die Hochdosistherapie wird meist das BEAM-Protokoll verwendet [11]. Eine Erhaltungstherapie mit Rituximab ist nicht indiziert. Die Hochdosistherapie bleibt eine Option nach einer CAR-T-Zelltherapie. <u>Nicht-kurativer Anspruch</u> Bei Patient*innen, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbidität für eine autologe oder allogene Blutstammzelltransplantation bzw. eine CAR T-Zell-Therapie nicht in Frage kommen, ist das Behandlungsziel häufig palliativ. Ein kuratives Therapiekonzept erscheint möglich, wenn das Intervall zwischen vorheriger Therapie und dem Rezidiv lang ist. - Immunchemotherapie

Kontakt Daten <i>Fachgesellschaften:</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien
Neben dem R-GemOx-Regime [13] können auch intensivere Chemotherapie-Regime wie R-DHAP- oder R-ICE-Protokoll eingesetzt werden. - neue Arzneimittel (z. B. Antikörper-Drug-Konjugate) Eine wirksame Kombination besteht aus Rituximab, Bendamustin und dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR). Diese Kombination ist bei Patient*innen im 1. Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [14]. Eine weitere wirksame und zugelassene, neue Option besteht aus dem Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid [15, 16]. - Chemotherapie Für mehrfach rezidierte aggressive B-Zell-Lymphome stehen auch das Anthracendion-Derivat Pixantron oder Bendamustin zur Verfügung [17, 18]. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Ja, diese sind in einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe der behandelnden Ärzt*innen enthalten. Literatur / Referenzen 1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html

Kontakt Daten
<i>Fachgesellschaften:</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien
2. Locke FL, Miklos DB, Jacobson C et al.: Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:640-654, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116133 3. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al.: Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 399:2294-2308, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6 4. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D et al.: Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:629-639, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2116596 5. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:2531-2544. DOI:10.1056/NEJMoa1707447 6. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. N Engl J Med 2017; 377:2545-2554. DOI:10.1056/NEJMoa1708566 7. Van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol 2011; 29:1342-1348. DOI:10.1200/JCO.2010.30.2596 8. Kamdar M, Solomon SR, Arnason JE et al.: Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 399:2294-2308, 2022. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00662-6 9. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2014; 15:757-766. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70161-5 10. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995; 333:1540-1545. PMID:7477169

Kontakt Daten
<i>Fachgesellschaften:</i> DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) nach zwei oder mehr systemischen Vortherapien
11. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28:4184-4190. DOI:10.1200/JCO.2010.28.1618 12. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol 2014; 32:3490-3496. DOI:10.1200/JCO.2013.53.9593 13. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 2007; 18:1363-1368. DOI:10.1093/annonc/mdm133 14. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2020; 38:155-165. DOI:10.1200/JCO.19.00172 15. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 21:978-988, 2020. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4 16. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al.: Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica Aug 19, 2021, Online ahead of print. DOI: 10.3324/haematol.2021.279802 17. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al.: Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomized trial. Lancet Oncol 13:696-706, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70212-7 18. Omachi K, Niitsu N, Uchida T et al.: Multicenter Phase II Study of Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. J Clin Oncol 31:2103-2109, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.46.5203