

# Tragende Gründe

zum 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 (neues Anwendungsgebiet: Diffus  
großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom,  
primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und  
follikuläres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv  
innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)

Vom 16. November 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	19
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	28
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>29</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>31</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>31</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können .....</b>	<b>51</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>55</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>55</b>

## **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**

Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) wurde am 1. September 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. April 2023 hat Lisocabtagen maraleucel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der

Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Mai 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel mit dem neuen Anwendungsgebiet: „Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> 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 von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B

---

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

(FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.11.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

#### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:**

Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) *oder*
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) *oder*
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie<sup>2</sup>

- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab *und*
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

---

<sup>2</sup> Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023): § 4 Absatz 2 Nummer 4

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:**

- Pembrolizumab Monotherapie
- oder*
- Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin

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

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

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

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

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

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

zu 1. Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten folgende Wirkstoffe zugelassen:

- Eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphom“ weisen die Wirkstoffe Bleomycin, Carmustin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Prednison, Prednisolon, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin auf.
- Eine Zulassung für die Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bzw. des high-grade B-Zell-Lymphoms (HGBCL) nach einer Erstlinientherapie weisen die Wirkstoffe Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) und Axicabtagen-Ciloleucel auf.
- Rituximab ist zudem als Monotherapie für die Behandlung des folliculären Lymphoms im Stadium III-IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie zugelassen. Neben Lisocabtagen maraleucel sind keine weiteren Arzneimittel explizit zur Behandlung des folliculären Lymphoms Grad 3B (FL3B) zugelassen.
- Neben Lisocabtagen maraleucel sind keine weiteren Arzneimittel explizit zur Behandlung des primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphoms (PMBCL) nach einer Erstlinientherapie zugelassen.

Die genannten Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen nicht vollständig ab.

zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet 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:

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023):

- § 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. Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

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.

Bei der vorliegenden Patientenpopulation handelt es sich um Erwachsene mit einem frühen Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie.

Aus den evidenzbasierten Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinien<sup>3,4,5</sup> geht grundsätzlich hervor, dass sich die Therapie der rezidivierten oder refraktären Patientinnen und Patienten mit HGBCL und FL3B, sowie mit PMBCL bei Eignung für eine Hochdosistherapie, an der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL orientiert. Für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL, welche sich nicht für eine Hochdosistherapie eignen, werden in den vorliegenden Leitlinien zum DLBCL abweichende Therapieoptionen empfohlen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie<sup>3</sup> unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.

Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.

Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium „Hochdosisfähigkeit“ für Patientinnen und Patienten mit frühem

---

<sup>3</sup> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

<sup>4</sup> 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. (NICE Guideline; Band NG52).

<sup>5</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.

Unter Einbeziehung der spezifischen Therapieempfehlungen für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten ergeben sich folgende Patientengruppen:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegenden Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.

Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.

Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur

Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.

Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Zudem ist das Nutzenbewertungsverfahren für Axicabtagen-Ciloleucel seit dem 1. Juli 2023 laufend, sodass dessen patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA noch nicht festgestellt worden ist. Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollten.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.

In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.

In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.

Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen

(komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosisfähigen Erwachsenen mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, FL3B und PMBCL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung<sup>6</sup> eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktions-Chemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinie wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.<sup>7,8</sup> Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.<sup>9</sup> Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar<sup>5</sup>. Aus den Stellungnahmen klinischer

---

<sup>6</sup> Stand 18. Oktober 2023

<sup>7</sup> Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

<sup>8</sup> Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, 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 LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6.

<sup>9</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel ist es geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, außer Betracht zu lassen. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.

In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE *oder* R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Die vorliegende Patientengruppe umfasst nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B. Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL und FL3B entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.

In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien<sup>3,5</sup> werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive

Immunchemotherapieprotokolle, beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären 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 zuließ.

Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Als weitere zugelassene Therapieoption kommt seit Oktober 2022 die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBCL in Betracht. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Zweitlinienbehandlung bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität ist seit dem 1. Juli 2023 laufend. Gemäß den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen CAR-T-Zellen auch für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption dar. In der deutschen S3-Leitlinie ist jedoch bezogen auf die Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten keine Empfehlung für den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel enthalten. Darüber hinaus wird auf die obigen Ausführungen zu Patientengruppe a) verwiesen, nach denen es für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten ist, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu

der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen. Axicabtagen-Ciloleucel wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass die Therapieoptionen Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten sowie ggf. der Vortherapie und dem weiteren Therapieverlauf als gleichermaßen geeignet erachtet werden können. Daher wird in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B bestimmt.

Hierbei ist anzumerken, dass das HGBCL erst mit der WHO-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt wird.<sup>10</sup> Vor dieser Aktualisierung wurden HGBCL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBCL in Betracht zu ziehen.

Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sind für die Behandlung des FL3B nicht zugelassen. Das FL3B ist eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugeordnet wird. Die Evidenz zu konkreten Behandlungsoptionen für das FL3B ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien finden sich keine Therapieoptionen, die spezifisch für das FL3B benannt werden, sondern es wird einhellig empfohlen, dass das FL3B analog dem DLBCL behandelt werden soll.<sup>3,5</sup> Die klinischen Stellungnehmer verweisen im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen auf den Einsatz DLBCL-typischer Therapieregime, insbesondere Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid.

Für die vorliegende Behandlungssituation sind neben dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel keine weiteren Wirkstoffe explizit für das FL3B zugelassen. Rituximab als Monotherapie ist allgemein für die Behandlung des folliculären Lymphoms im Stadium III-IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie zugelassen. Entsprechend der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sind jedoch CD20-Antikörper-Monotherapien bei aggressiven B-Zell-Lymphomen wie dem FL3B wirkungslos und

---

<sup>10</sup> Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022)

stellen keinen Therapiestandard dar. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, allgemein für das Non-Hodgkin-Lymphom zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des FL3B und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität .

Auf Basis der einhelligen Empfehlungen aus den vorliegenden Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist festzustellen, dass für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL3B die zulassungsüberschreitende Anwendung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidivierten oder refraktären FL3B ist es daher sachgerecht, Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim FL3B als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die Behandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten mit PMBCL nach einer Erstlinientherapie keine Wirkstoffe explizit zugelassen.

Aus der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass das Therapieversagen beim PMBCL fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auftritt, sodass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine refraktäre Erkrankung aufweist. Die vorliegenden Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem PMBCL auf die Erstlinientherapie den Einsatz eines PD-1 Inhibitors ggf. in Kombination mit Brentuximab Vedotin.<sup>3,5</sup> Diese Empfehlungen fußen auf einarmigen Studien zu Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Nivolumab in Kombination mit

Brentuximab Vedotin nach mind. 2 Vortherapien.<sup>11,12,13</sup> Die vorliegenden Leitlinienempfehlungen der S3-Leitlinie stellen einen Expertenkonsens (starker Konsens) dar und decken sich mit den Empfehlungen der amerikanischen NCCN-Leitlinie, der schriftlichen Äußerung der DGHO sowie der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren. Es ergibt sich daher einhellig, dass der Einsatz von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin für die vorliegende Patientengruppe als derzeitiger Therapiestandard anzusehen ist. Pembrolizumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Brentuximab sind jedoch für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL, welches innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiviert oder auf diese refraktär ist, nicht zugelassen.

Die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) sind entsprechend der generischen Zulassung der Einzelwirkstoffe für das Non-Hodgkin-Lymphom auch für Patientinnen und Patienten mit PMBCL verfügbar. CEOP und dosisadjustiertes EPOCH werden jedoch in der amerikanischen Leitlinie der NCCN<sup>5</sup> nur nachrangig als weitere mögliche Therapieregime insbesondere für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL genannt. Aus den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ergibt sich, dass CEOP und dosisadjustiertes EPOCH nicht als Therapiestandard für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL bei nicht Hochdosisfähigen Patientinnen und Patienten anzusehen sind.<sup>3,5</sup> Zudem kommen gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die genannten Kombinationstherapien im Versorgungsalltag in der Regel nicht infrage, weil die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits in der CHOP-basierten Standardtherapie in der Erstlinie eingesetzt werden und bei CHOP-refraktären Patientinnen und Patienten keine Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bzw. der Wirkstoffkombinationen zu erwarten ist. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.

---

<sup>11</sup> Armand P et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 1;37(34):3291-3299. doi: 10.1200/JCO.19.01389. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31609651; PMCID: PMC6881098.

<sup>12</sup> Zinzani PL et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017 Jul 20;130(3):267-270. doi: 10.1182/blood-2016-12-758383. Epub 2017 May 10. PMID: 28490569; PMCID: PMC5766837.

<sup>13</sup> Zinzani PL et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 20;37(33):3081-3089. doi: 10.1200/JCO.19.01492. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31398081; PMCID: PMC6864847.

Beim PMBCL handelt es sich um eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche etwa 2-4 % aller Non-Hodgkin-Lymphome ausmacht. Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie ergibt sich zudem nur eine geringe Anzahl primär refraktärer oder rezidivierter Patientinnen und Patienten. Entsprechend ist die Evidenz zu den Therapieempfehlungen äußerst limitiert. Es ist jedoch auf Basis der einhelligen Empfehlungen vorliegender Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL die zulassungsüberschreitende Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidivierten oder refraktären PMBCL ist es daher sachgerecht, Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim PMBCL als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.

Daher wird in der Gesamtschau für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit PMBCL Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:**

- Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), die für eine Hochdosistherapie **nicht** infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)
- Tafasitamab + Lenalidomid

- b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie **nicht** infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison)
- Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B)

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel unter den Auswirkungen Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der

Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

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

In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Diese Änderung hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie TRANSFORM für die vorliegende Bewertung zur Patientengruppe a) herangezogen werden können. Die Studie TRANSFORM wurde in der Dossierbewertung des IQWiG dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie TRANSFORM Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

#### Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für die Gesamtpopulation des neuen Anwendungsgebietes sowohl die Ergebnisse der Phase III-Studie TRANSFORM als auch einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel; Phase III-Studie ZUMA-7) vor. Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie führt der pharmazeutische Unternehmer nicht durch.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da Axicabtagen-Ciloleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Die Studiendaten der Phase III-Studie TRANSFORM werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel bei Erwachsenen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, herangezogen.

#### Studie TRANSFORM

In der laufenden, offenen Phase III-Studie TRANSFORM wird Liso-Cel gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) verglichen.

In die Studie wurden Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B und T-Zell/Histiozytenreichem großzelligen B-Zell-Lymphom (THRBCl) eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie, welche einen CD20-Antikörper und ein Anthrazyklin umfassen musste. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie infrage kommen, höchstens 75 Jahre alt sein sowie einen ECOG-Status von 0-1 und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Patientinnen und Patienten mit THRBCl sind nicht Teil der Zulassungspopulation und werden daher im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Insgesamt wurden 184 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N= 92 Liso-Cel; N= 92 Induktion + HDT + autoSZT). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (rezidiert vs. refraktär) und nach dem sekundären altersadjustierten internationalen prognostischen Index (sAAPI; 0-1 vs. 2-3).

Die Studienbehandlung umfasste für alle Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss eine Leukapherese zur Entnahme der peripheren mononukleären Blutzellen. Für den Liso-Cel-Arm folgte nach Herstellung der Car-T-Zellen die Lymphozytendepletion und die anschließende Infusion von Liso-Cel. In der Zeit zwischen Randomisierung und Lymphozytendepletion konnte bei Bedarf eine Brückentherapie in Form einer

Chemoimmuntherapie (1 Zyklus R-GDP, R-DHAP oder R-ICE) oder einer lokalen Bestrahlung angewendet werden. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten drei Zyklen einer Induktions-Chemoimmuntherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 9 nach Randomisierung ein partielles oder komplettes Ansprechen nach den Lugano-Kriterien (Cheson et al.; 2014) erreichten, erhielten anschließend eine HDT mit einer autoSZT. Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die zu Woche 9 nicht mindestens ein partielles Ansprechen erreichten, konnten als Folgetherapie Liso-Cel erhalten.

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten liegt bei 56 Jahren, wobei überwiegend Erwachsene < 65 Jahre eingeschlossen wurden. Der Anteil der Erwachsenen  $\geq 65$  Jahren ist zwischen den Studienarmen ungleich verteilt und liegt bei 39 % bzw. 27 %. Die Studie enthält überwiegend Patientinnen und Patienten mit DLBCL (ca. 64 %), gefolgt von Patientinnen und Patienten mit HGBCL (ca. 24 %), PMBCL (ca. 8%) und FL3B (1 Patientin/Patient). Darüber hinaus weist der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten eine refraktäre Erkrankung sowie einen sAAIPI-Index zu Studienbeginn von 0-1 auf. Es wurden insgesamt nur 5 Patientinnen und Patienten mit THRBCL (ca. 3 %) eingeschlossen, sodass für die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der TRANSFORM-Studie betrachtet wird.

Die Studie wird seit Oktober 2018 in 53 Zentren in Europa, Asien und den USA durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Ereignisfreie Überleben (EFS). Zudem liegen Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Es wurden bislang vier Datenschnitte durchgeführt, wobei der pharmazeutische Unternehmer den 4. Datenschnitt vom 13.05.2022 im Dossier heranzieht. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte primäre Analyse der Studie TRANSFORM, welche nach Erreichen von 119 Ereignissen im Endpunkt EFS geplant war und nach Eintritt von 115 Ereignissen durchgeführt wurde. Der Datenschnitt vom 13.05.2022 wird der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre) vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vor, wogegen sich für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die Altersgrenze von 65 Jahren von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften als arbiträr eingeschätzt. Gemäß der

Stellungnahme der klinischen Experten beruht die ärztliche Therapieentscheidung vornehmlich auf dem Allgemeinzustand und den vorliegenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten und wird nicht allein anhand des kalendarischen Alters getroffen. Eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Erwachsene < 65 Jahre oder  $\geq 65$  Jahre) erscheint daher nicht sachgerecht.

In Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie TRANSFORM wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen < 65 Jahre und  $\geq 65$  Jahre werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.

### Morbidität

#### *Scheitern des kurativen Therapieansatzes*

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird aus der Studie TRANSFORM näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der Studie TRANSFORM war das EFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Krankheitsprogression
- Nichterreichen einer CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung
- Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken

Bezüglich der Komponente „Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken“ bleibt unklar, ob dieses Ereignis per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt, ohne dass zuvor eine Krankheitsprogression als qualifizierendes Ereignis festgestellt wurde. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die überwiegenden Gründe für den Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie eine Progression oder eine bestehende Resterkrankung, die die Durchführung einer Stammzelltransplantation verhinderte, waren. Diese Ereignisse gehen separat als qualifizierende Ereignisse in den kombinierten Endpunkt ein. Zudem wurde der Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie nur vereinzelt als Ereignis im Endpunkt EFS gewertet (< 6 %). Die Unsicherheiten, die mit der Einzelkomponente des Beginns einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken einhergehen, werden daher vorliegend als vernachlässigbar angesehen.

Die Komponenten Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression und Nichterreichen einer CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung werden zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes als sachgerecht erachtet. Durch diese Komponenten wird das Scheitern des kurativen Therapieansatzes jedoch nur näherungsweise abgebildet, da auch das Nichterreichen einer CR zum Abschluss der Therapie (vorliegend Erhebungszeitpunkt zu Woche 18 nach Randomisierung) ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Diese Einzelkomponente ist in der im Dossier vorgelegten Operationalisierung des Endpunktes EFS nicht berücksichtigt.

Mit der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt EFS nachgereicht, in denen das Nichterreichen einer CR zu Woche 18 nach Randomisierung als zusätzliches qualifizierendes Ereignis gewertet wird. Diese Auswertungen sind als Operationalisierung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes geeignet und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel in beiden Operationalisierungen vor. Dabei zeigen sich zwischen den Operationalisierungen Ereignisrate und EFS Unterschiede im Ausmaß des Effektes, wobei für die Ereigniszeitanalyse ein größerer Effekt festzustellen ist.

Unter Berücksichtigung beider Operationalisierungen wird der Vorteil im Scheitern des kurativen Therapieansatzes insgesamt als eine deutliche Verbesserung für die vorliegende Patientengruppe gewertet.

### *Symptomatik*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des Fragebogens FACT-LymS vor, zieht diese Auswertungen jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Dies begründet der pharmazeutische Unternehmer mit der nicht ausreichenden Belastbarkeit der Ergebnisse durch den bereits zu Studienbeginn hohen Anteil fehlender Werte.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen vor, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten eingehen, für die neben einem Wert zu Studienbeginn auch ein Folgewert vorliegt. Hierbei werden insgesamt nur 50 % der Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt. Zudem steigt der Anteil fehlender Werte im Studienverlauf stark und differentiell zwischen den Studienarmen an.

Aus den Studienunterlagen und den Angaben im Dossier lassen sich die Gründe für die fehlenden Werte nicht eindeutig ableiten. Als Ursachen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl durch die COVID-Pandemie bedingte Einschränkungen als auch logistische Hindernisse im Zusammenhang mit der Implementierung eines elektronischen Erhebungssystems aufgeführt. Eine Auswertung der Gründe, welche die Beurteilung des Anteils rein zufällig fehlender Werte und der Werte, welche aus potentiell informativen

Gründen fehlen, ermöglicht, konnte seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vorgelegt werden.

Für die Symptomatik liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten vor.

#### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie TRANSFORM mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Es wird auf die obigen Ausführungen zur Symptomatik verwiesen. Da die Rücklaufquoten bereits zu Studienbeginn bei < 70 % lagen, sind für den Endpunkt Gesundheitszustand keine geeigneten Daten vorhanden.

#### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie TRANSFORM anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse zu den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Es wird auf die obigen Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik verwiesen. Da die Rücklaufquoten bereits zu Studienbeginn bei < 70 % lagen, sind für die Lebensqualität keine geeigneten Daten vorhanden.

#### Nebenwirkungen

In der Studie TRANSFORM wurden die unerwünschten Ereignisse bis 90 Tage nach Infusion von Liso-Cel bzw. der letzten Dosis der Chemoimmuntherapie oder bis zu dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem was früher eintrat, beobachtet. Daneben werden unerwünschte Ereignisse, die den Prüferinnen und Prüfern mitgeteilt wurden, und die nach ihrer Einschätzung als Folge der Studienbehandlung eingestuft werden, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens bis zu 36 Monate nach Randomisierung zusätzlich erfasst. Aus Sicht des G-BA erscheint der Zeitraum von bis zu 90 Tagen nach Infusion von Liso-Cel für die standardmäßige Erfassung der unerwünschten Ereignisse im Verhältnis zu anderen klinischen Studien zu CAR-T-Zelltherapien in der Indikation B-Zell-Lymphom verhältnismäßig kurz.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE, Gesamt)*

In der Studie TRANSFORM traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Gesamtrate der schwerwiegenden UE (SUE) und der schweren UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### *Abbruch wegen UE*

Die Therapie konnte nur während eines kurzen Zeitraums zu Beginn der Studie abgebrochen werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### *Spezifische unerwünschte Ereignisse*

Bezüglich der spezifischen UE liegt für die Endpunkte Durchfall, Schleimhautentzündungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SUE), akute Nierenschädigung (SUE), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ; beinhaltet PT Mukositis) sowie febrile Neutropenie und Thrombozytopenie (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil von Liso-Cel vor.

Für die spezifische UE Neutrophilenzahl erniedrigt, Neutropenie und Lymphopenie (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (inklusive schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom) zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Liso-Cel.

Für die Endpunkte neurologische Toxizität (inklusive schwere neurologische Toxizität) und schwere Infektionen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für das spezifische UE febrile Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal sAAPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 0-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel. Für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 2-3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Zudem liegt für das spezifische UE Thrombozytopenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen während für Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vorliegt. Da sich diese Effektmodifikationen nicht bei weiteren Endpunkten zeigen, wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.

### *Fazit zu den Nebenwirkungen*

In der Gesamtschau zeigen sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Vorteile sowie Nachteile vor, wobei die Vorteile insgesamt überwiegen.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie TRANSFORM zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel, welcher als eine deutliche Verbesserung gewertet wird. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 und FACT-LymS) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Liso-Cel, wobei die Vorteile überwiegen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass maßgeblich aufgrund des deutlich positiven Effektes hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Liso-Cel in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Induktionschemotherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vorliegt.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase III-Studie TRANSFORM.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich dennoch Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Alter.

Limitationen ergeben sich zudem daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.

In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der Lymphom-Entität oder der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht durch. Der pharmazeutische Unternehmer stellt als weitere Untersuchungen im Dossier die Ergebnisse der zwei einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT zu Liso-Cel ergänzend dar, in denen prinzipiell nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL und FL3B eingeschlossen wurden. Er führt jedoch zu den weiteren Untersuchungen weder eine Informationsbeschaffung durch noch bezieht er die Ergebnisse dieser Studien in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.

Es liegen daher für die vorliegende Patientengruppe keine Daten für die Nutzenbewertung vor. Unabhängig davon ist basierend auf den einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der Lymphom-Entität oder der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht durch. Der pharmazeutische Unternehmer stellt als weitere Untersuchungen im Dossier die Ergebnisse der zwei einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT zu Liso-Cel ergänzend dar, in denen prinzipiell nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

Gemäß Einschlusskriterien dieser Studien waren jedoch Patientinnen und Patienten mit PMBCL nicht umfasst.

Der pharmazeutische Unternehmer führt zu den weiteren Untersuchungen weder eine Informationsbeschaffung durch noch bezieht er die Ergebnisse dieser Studien in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.

Es liegen daher für die vorliegende Patientengruppe keine Daten für die Nutzenbewertung vor. Unabhängig davon ist basierend auf den einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel).

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden, wobei in jeder Patientengruppe die Patientinnen und Patienten innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiert oder auf diese refraktär sind:

a) Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen

Für diese Patientengruppen liegen die Daten der Phase III-Studie TRANSFORM zum Vergleich von Liso-Cel gegenüber einer Induktionstherapie (R-GDP, R-ICE, R-DHAP) + HDT + autologer SZT vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vor, welcher als eine deutliche Verbesserung gewertet wird.

Zur Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, FACT-LymS), dem Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Liso-Cel, wobei die Vorteile überwiegen.

Insgesamt stellt der G-BA maßgeblich aufgrund des deutlich positiven Effektes hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes einen beträchtlichen Zusatznutzen für Liso-Cel fest.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere infolge der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben und des Fehlens geeigneter Daten zu patientenberichteten Endpunkten zu Morbidität und Lebensqualität. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird daher in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

b1) Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen

Die Fragestellung der nicht Hochdosisfähigen Erwachsenen mit DLBCL, HGBCL und FL3B wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier nicht bearbeitet. Es liegen somit keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

b2) Erwachsene mit PMBCL, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen

Die Fragestellung der nicht Hochdosisfähigen Erwachsenen mit PMBCL wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier nicht bearbeitet. Es liegen somit keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben zu den Patientenzahlen aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde.<sup>14</sup>

Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie bzw. der Lymphom-Entität führt der pharmazeutische Unternehmer nicht durch.

Gemäß den Ausführungen des IQWiG ergeben sich basierend auf den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Berechnungsschritten im Dossier folgende Fallzahlen für die einzelnen Lymphom-Entitäten:

- DLBCL und HGBL: ca. 1 605 – 2 260 Patientinnen und Patienten
- FL3B: ca. 31 – 44 Patientinnen und Patienten
- PMBCL: ca. 34 bis 49 Patientinnen und Patienten

Diese Fallzahlen sind aufgrund folgender Aspekte in der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet:

---

<sup>14</sup> Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); A23-48, 30.08.2023

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Schätzung der DLBCL-Inzidenz beruht auf Daten des Vorverfahrens zu Lisocabtagen maraleucel in der Drittlinientherapie.<sup>15</sup> Aus Basis aktuellerer Fallzahlen ergeben sich etwas höhere Werte als vorliegend angenommen. Aufgrund der zunehmend differenzierten Diagnose und Codierung des DLBCL kann zudem die angenommene mittlere Steigerungsrate des pharmazeutischen Unternehmers überschätzt sein. Es ergeben sich darüber hinaus Unsicherheiten, da das HGBCL in den neueren WHO-Klassifikationen<sup>10</sup> separat gelistet wird, der pharmazeutische Unternehmer dieses aber unter dem ICD-Code des DLBCL subsummiert sieht.

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen geht nicht hervor, auf welche Daten die Angaben zur Rate der Rezidive und refraktären Erkrankungen zurückgehen. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt einen Anteil von 30 % bis 40 % an Patientinnen und Patienten mit Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Publikation gibt jedoch einen Anteilswert von 30 % bis 40 % für Rezidive und zusätzlichen 10 % für refraktäre Erkrankungen an, was für eine höhere Obergrenze spricht.

Bezüglich der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder primärer Refraktärität bleibt bei zwei der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen unklar, auf welche Angaben sich die daraus abgeleitete Anteilsspanne stützt. Die Obergrenze der Anteilsspanne beruht auf einer Expertenmeinung, bei der unklar bleibt, ob das Auftreten einer refraktären Erkrankung zusätzlich zu berücksichtigen ist. Die Untergrenze der Anteilsspanne beruht auf der ORCHARRD-Studie, in die nur Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Es ist daher unklar, ob dieser Anteilswert auch für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten zutreffend ist.

#### Aufteilung der Patientenzahlen entsprechend der vorliegenden Fragestellungen

Für die Aufteilung der Patientenzahlen entsprechend der vorliegenden Fragestellungen wird der im Dossierverfahren zu Lisocabtagen maraleucel in der Drittlinie herangezogene Anteilswert zur Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten von 50 % zugrunde gelegt.<sup>15</sup> Auf Grundlage der in diesem Verfahren vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Publikationen blieb unklar, auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben zurückgehen. Jedoch scheint ein Anteil von 50 % für die Hochdosisfähigkeit in der Literatur weit verbreitet zu sein. Hierauf basierend ergeben sich die folgenden Patientenzahlen für die relevanten Fragestellungen:

- DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B, Hochdosistherapie kommt infrage:  
ca. 835 – 1 180 Patientinnen und Patienten
- DLBCL, HGBCL, FL3B, Hochdosistherapie kommt nicht infrage:  
ca. 820 – 1 150 Patientinnen und Patienten

---

<sup>15</sup> Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B); A22-90, 12.01.2023

- PMBCL, Hochdosistherapie kommt nicht infrage:  
ca. 20 - 25 Patientinnen und Patienten

Die im vorliegenden Verfahren ermittelten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet und können eine Überschätzung oder Unterschätzung darstellen.

### **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: 9. Oktober 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/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: 1. November 2023).

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

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

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

#### *Lisocabtagen maraleucel*

Bei Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten an.

Lisocabtagen maraleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Lisocabtagen maraleucel wird entsprechend den Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

#### *Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation*

Für die Induktionschemotherapien R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Kombinationstherapien legt der G-BA entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie 2 – 3 Zyklen zugrunde<sup>3</sup>. Weiter wird für die Behandlungsschemata und Dosierungen in Bezug auf die Kombinationstherapie R-GDP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Crump et al. (2014)<sup>8</sup> sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)<sup>16</sup> abgestellt.

#### *Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin*

Für Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Therapien legt der G-BA die Behandlungsschemata der in der S3-Leitlinie referenzierten Studien zu

---

<sup>16</sup> Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28 (27):4184-90

Pembrolizumab von Zinzani et al. (2017)<sup>12</sup> und zu Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin von Zinzani et al (2019)<sup>13</sup> sowie die Studie von Armand et al. (2019)<sup>11</sup> zur Pembrolizumab Monotherapie zugrunde.

### Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2023 (4 000,71 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 1. Januar 2023: 230 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

### Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionschemotherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)<sup>8</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)<sup>16</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1, zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)<sup>8,16</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig <b>optional</b> am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	2 – 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 – 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre	einmalig		15,9 (mittlere Verweildauer)	15,9
autologe Stammzelltransfusion	einmalig		23,4 (mittlere Verweildauer)	23,4
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)<sup>8</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)<sup>16</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)<sup>8,16</sup></i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig <b>optional</b> am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	2 – 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 – 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,5 (mittlere Verweildauer)	7,5
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		35,0 (mittlere Verweildauer)	35,0

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>				
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
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>				
Tafasitamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 4, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus)	13,0	<u>Zyklus 1:</u> 5	33,0
	<u>Zyklus 2 + 3:</u> Tag 1, 8, 15, 22 (28-Tage-Zyklus)		<u>Zyklus 2 + 3:</u> 4	
	<u>Zyklus 4 bis Progress:</u> Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus)		<u>ab Zyklus 4:</u> 2	
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252,0

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Pembrolizumab-Monotherapie<sup>11,12</sup></i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	17,4	1	17,4
<i>Nivolumab + Brentuximab-Vedotin<sup>13</sup></i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (1. Zyklus: Tag 8; ab 2. Zyklus: Tag 1)	17,4	1	17,4
Brentuximab-Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	17,4	1	17,4

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>17</sup>

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

<sup>17</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

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					
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 <sup>6</sup> lebensfähige CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)<sup>8</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)<sup>16</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 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
Ifosfamid	5 000 mg/m <sup>2</sup> = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)<sup>8,16</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m <sup>2</sup> = 2 x 3 800 mg	7 600 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 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
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)<sup>8</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m <sup>2</sup> = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)<sup>16</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m <sup>2</sup> = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Etoposid	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)<sup>8,16</sup></i>					
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m <sup>2</sup> = 2 x 3 800 mg	7 600 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 <sup>6</sup> lebensfähige CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<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 <sup>2</sup> = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12,0 x 100 mg + 36,0 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m <sup>2</sup> = 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	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252,0	252,0 x 25 mg

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 <sup>6</sup> CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 <sup>6</sup> lebensfähige CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Pembrolizumab-Monotherapie<sup>11,12</sup></i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
<i>Nivolumab + Brentuximab-Vedotin<sup>13</sup></i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	17,4	34,8 x 120 mg
Brentuximab-Vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 mg	138,6 mg	3 x 50 mg	17,4	52,2 x 50 mg

### Kosten:

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

### **Stationäre Behandlungen:**

Berechnungs-jahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundebasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>									
<b>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</b>									
2023	R61G	7,5	0,992	4 000,71 €	0,7667	230 €	3 968,70 €	1 323,56 €	5 291,26 €
2023	A04E	35,0	9,226	4 000,71 €	1,9083	230 €	36 910,55 €	15 362,82 €	52 272,37 €
<b>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</b>									
2023	A42A	15,9	1,979	4 000,71 €	0,7723	230 €	7 917,41 €	2 824,30 €	10 741,71 €
2023	A15C	23,4	5,380	4 000,71 €	1,2260	230 €	21 523,82 €	6 598,33 €	28 122,15 €

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	345 000 €	0 € <sup>18</sup>	345 000 €

<sup>18</sup> Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Rituximab</i>					
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,53 €	2,00 €	350,68 €	3 286,85 €
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 819,93 €	2,00 €	172,53 €	1 645,40 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,12 €	2,00 €	69,93 €	676,19 €
<i>Gemcitabin</i>					
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
<i>Dexamethason</i>					
Dexamethason 40 mg	10 TAB	46,29 €	2,00 €	0 €	44,29 €
Dexamethason 40 mg	20 TAB	81,59 €	2,00 €	0 €	79,59 €
<i>Cisplatin 142,5 mg</i>					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
<i>Cisplatin 190 mg</i>					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
<i>Ifosfamid</i>					
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	2,00 €	7,90 €	167,87 €
<i>Carboplatin</i>					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
<i>Etoposid</i>					
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	2,00 €	3,35 €	76,55 €
<i>Cytarabin</i>					
Cytarabin 2000 mg	1 ILL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
<i>Bendamustin</i>					
Bendamustin 25 mg	5 PKI	414,43 €	2,00 €	51,01 €	361,42 €
Bendamustin 25 mg	1 PKI	99,39 €	2,00 €	11,15 €	86,24 €
Bendamustin 100mg	5 PKI	1 620,96 €	2,00 €	204,07 €	1 414,89 €
Bendamustin 100 mg	1 PKI	331,03 €	2,00 €	40,46 €	288,57 €
<i>Weitere Arzneimittel</i>					
Polatuzumab vedotin 140 mg	1 PIK	10 680,39 €	2,00 €	433,33 €	10 245,06 €
Tafasitamab 500 mg	1 PKI	654,48 €	2,00 €	61,05 €	591,43 €
Lenalidomid 25 mg	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	145,81 €	1 399,15 €
Brentuximab Vedotin 50 mg	1 PIK	3 378,54 €	2,00 €	325,13 €	3 051,41 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	285,60 €	2 687,22 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; KAP = Kapseln; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILL = Injektions-/Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 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.

#### *Prophylaktische Prämedikation*

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel lediglich empfohlen. Da in der Fachinformation von Polatuzumab vedotin diesbezüglich keine konkreten Dosierungsempfehlungen ausgewiesen sind, können diese Kosten nicht beziffert werden.

Mesna wird in Kombination mit Ifosfamid zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis gegeben.

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

Bei Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. 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 Lisocabtagen maraleucel an.

Für Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid ( $500 \text{ mg/m}^2 = 950 \text{ mg}$ ) und Fludarabin ( $30 \text{ mg/m}^2 = 57 \text{ mg}$ ) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>							
<i>Lisocabtagen maraleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid $300 \text{ mg/m}^2 = 570 \text{ mg}$	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	4,89 €	55,91 €	3,0	55,91 €
Fludarabin $30 \text{ mg/m}^2 = 57 \text{ mg}$	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	668,70 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €

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
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
<i>Induktionstherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor autologer oder allogener Stammzelltransplantation</i>							
<i>Rituximab (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
<i>HBV-Diagnostik (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<i>Prämedikation (R-GDP)</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	2,0 – 3,0	16,19 € – 32,38 €
Paracetamol <sup>19</sup> (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg – 10 TAB 1000 mg	2,96 € – 3,32 €	0,15 € – 0,17 €	0,13 € – 0,14 €	2,68 € – 3,01 €	2,0 – 3,0	2,68 € – 3,01 €
<i>Prämedikation (R-ICE)</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	3,0 – 4,0	32,38 €
Paracetamol <sup>19</sup> (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg – 10 TAB 1000 mg	2,96 € – 3,32 €	0,15 € – 0,17 €	0,13 € – 0,14 €	2,68 € – 3,01 €	3,0 – 4,0	2,68 € – 3,01 €
<i>Prämedikation (R-DHAP)</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	2,0 – 4,0	16,19 € – 32,38 €

<sup>19</sup> Festbetrag

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
Paracetamol <sup>19</sup> (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0	2,68 €
	10 TAB 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	4,0	3,01 €
<b>Cisplatin (R-GDP, R-DHAP)</b>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2,0 – 3,0	91,10
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1 000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2,0 –	21,79 € –
	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	3,0	54,37 €
<b>Mesna (R-ICE)</b>							
Mesna (Bolus mit 1 900 mg Mesna (= 20 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit mindestens 1 900 mg bis zu 9 500 mg (= 20 % - 100 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von nachträglicher Infusion mit bis zu 4 750 mg Mesna (= 0 % - 50 % der Ifosfamid-Dosis) für 6 – 12 Stunden	Bolus mit 1900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1900 mg						
	10 ILO 400 mg	32,26 €	2,00 €	0,99 €	29,27 €	2 - 3	58,54 € – 87,81 €
	50 AMP 400 mg	148,19 €	2,00 €	17,33 €	128,86 €	2-3	257,72 € – 386,58 €
<b>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</b>							
<b>Bendamustin und Rituximab</b>							
<b>HBV-Diagnostik</b>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<i>Rituximab</i>							
<i>Prämedikation</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	6,0	48,57 €
Paracetamol <sup>19</sup> (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6,0	2,68 €
	– 10 TAB zu 1 000 mg	– 3,32 €	– 0,17 €	– 0,14 €	– 3,01 €		– 3,01 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 1. November 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 folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

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

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

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

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

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

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

#### Kombinationspartner

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

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

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

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

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

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

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

### Benennung

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

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

### Ausnahme von der Benennung

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

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach §

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

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

Referenzen:

Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 2023

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

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

Referenzen:

Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 2023

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

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

Referenzen:

Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. Mai 2023 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 1. Juni 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2023 statt.

Mit Schreiben vom 10. Oktober 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Oktober 2023 übermittelt.

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 7. November 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. November 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Plenum	1. Juni 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Oktober 2023 1. November 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. November 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken