

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 22.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den ITCs auf der Basis der Studien TRANSCEND-NHL-001, TRANSCEND WORLD, NDS-NHL-001, ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) und JULIET (Tisagenlecleucel)	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	35
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	37
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITCs für das Gesamtüberleben.....	22
Abbildung 2: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITCs für das Gesamtansprechen.....	23
Abbildung 3: Forest Plot als Übersicht der Hauptanalysen (TRANSCEND-NHL-001: ESS-Modell; TRANSCEND WORLD: MAIC ohne Adjustierung) der ITCs für jegliche UE, SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und UESI	24

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
aQCC	Adjusted Qualifying Comparator Cohort
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
bzw.	Beziehungsweise
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
ca.	Circa
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
Co.	Compagnie
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	Das heißt
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse large B-cell lymphoma)
DLBCL NOS	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom nicht weiter spezifiziert (Diffuse large B-cell lymphoma not other specified)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EEIG	European Economic Interest Grouping
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
ESS	Effective Sample Size
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular lymphoma grade 3B)
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

HGBL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-grade B-cell lymphoma)
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
ITC	Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet)
ITT	Intention-to-Treat
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
KI	Konfidenzintervall
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
N	Anzahl Patienten
n.b.	nicht berechenbar
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar (Not meaningfully estimable)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary mediastinal large B-cell lymphoma)
PZN	Pharmazentralnummer
RfIC	Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for Infusion Certificate)
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
RWE	Real World Evidenz
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz (Standard mean difference)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
tFL	Transformiertes folliculäres Lymphom
tiNHL	Transformiertes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
vs.	Versus

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 80636 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel)
Handelsname:	Breyanzi®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen.
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45361
Pharmazentralnummer (PZN)	17312815
ICD-10-GM-Code	C82.4 (Follikuläres Lymphom Grad 3B) C83.3 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) C85.2 (Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)
Alpha-ID	I116046 (Follikuläres Lymphom Grad 3B) I114432 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) I131597 (Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	04.04.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.</p>		

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

Die Zulassung von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) umfasst die Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (Primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) und des follikulären Lymphoms Grad 3B (Follicular lymphoma grade 3B, FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie. Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 19.03.2020 statt (Beratungsanforderung 2020-B-004). Im Rahmen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA und zusätzlicher Schreiben des G-BA über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vom 17.12.2020 und 19.07.2021, wurde vom G-BA die folgende zVT festgelegt: „Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT)“.

Der Festlegung der zVT wird im vorliegenden Dossier gefolgt.

Der G-BA identifizierte im Rahmen der Bestimmung der zVT für das Anwendungsgebiet (AWG) von Liso-Cel neben den Chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel eine Vielzahl von Wirkstoffen mit einer Zulassung für die Behandlung der großzelligen B-Zell-Lymphome; in der Mehrheit langjährig bekannte Zytostatika mit einer generellen Zulassung für die Behandlung maligner Tumore oder Lymphome.

Im AWG von Liso-Cel grundsätzlich zugelassen sind die Wirkstoffe Polatuzumab Vedotin (in Kombination mit Bendamustin und Rituximab), Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid), Pixantron, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel.

Gemäß aktueller nationaler und internationaler Leitlinien stellt ab der Drittlinientherapie die Behandlung mit CAR-T-Zellen den Therapiestandard bei Patienten mit mehrfach rezidiertem oder refraktärem DLBCL dar. Alternativ kommt bei kurativer Therapieintention eine alloSZT infrage. Allerdings sind neben einem geeigneten Alter und Allgemeinzustand auch ein passender Stammzellspender sowie ein erfolgreiches Ansprechen auf die Induktionstherapie essentielle Kriterien für die Durchführung der alloSZT. Aufgrund dieser Voraussetzungen sowie der hohen transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität ist der Anteil der Patienten, die für eine alloSZT geeignet sind, sehr gering. Gemäß der aktuellen Leitlinie der DGHO kann für Patienten ab der dritten Therapielinie auch eine autoSZT in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten, die aufgrund ihres Alters oder aufgrund von Komorbiditäten für eine SZT bzw. eine CAR-T-Zelltherapie nicht in Frage kommen, kann ein Wechsel zu einem palliativen Therapieregime erfolgen.

Zusammenfassend werden die in der deutschen Leitlinie im Anwendungsgebiet als Standardtherapie empfohlenen CAR-T-Zelltherapien als besonders relevant betrachtet. Die alternativ zur Verfügung stehende alloSZT kommt aufgrund ihrer Anforderungen an Alter und Gesundheitszustand, dem Ansprechen auf die Induktionstherapie sowie der Verfügbarkeit eines passenden Spenders und aufgrund der hohen therapiebedingten Mortalität lediglich für ein sehr kleines, ausgesuchtes Kollektiv in Betracht. Im Gegensatz dazu sind CAR-T-Zelltherapien unabhängig von der Suche nach einem passenden Spender einsetzbar und erfordern keine vorherige Remission. Die CAR-T-Zelltherapie ist im Unterschied zur alloSZT demnach auch für Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung geeignet. Zudem weist die Therapie mit CAR-T-Zellen keine spezifische Altersbeschränkung auf. Entsprechend ist der Anteil der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, die sowohl für Liso-Cel als auch eine alloSZT geeignet sind vergleichsweise klein im Vergleich zu denjenigen Patienten, die sowohl für Liso-Cel als auch eine andere CAR-T-Zelltherapie geeignet sind. Die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel werden daher im Weiteren als besonders zweckmäßige Vergleichstherapien eingestuft.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Beurteilung des Zusatznutzens von Liso-Cel wurden die Ergebnisse der Zulassungsstudien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD herangezogen. Bei beiden Studien handelt es sich um nicht-vergleichende Studien. Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte daher auf der Grundlage mehrerer indirekter Vergleiche ohne Brückenkomparator, im Folgenden als Indirect Treatment Comparisons (ITCs) bezeichnet. Für die Nutzenkategorie Mortalität wurde die Evidenz

- der ITCs nach CA082-023 (Liso-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen der retrospektiven Real World Evidence (RWE) Studie NDS-NHL-001),
- der ITCs Liso-Cel Studien vs. ZUMA-1 (Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel),
- sowie der ITCs Liso-Cel Studien vs. JULIET (Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel)

herangezogen. Für die ITCs nach CA082-023 lagen patientenindividuelle Daten auch für die Vergleichstherapie vor, anhand welcher eine geeignete Vergleichskohorte für den ITC gebildet wurde. Für die ITCs der Liso-Cel Studien gegenüber den Studien ZUMA-1 und JULIET lagen aggregierte Daten aus Nutzenbewertungsverfahren vor. Anhand der vorliegenden (überwiegend breiter definierten) Charakteristika der eingeschlossenen Patienten wurde aus den Liso-Cel Studien jeweils eine vergleichbare Kohorte für die ITCs gebildet (Matching), um so eine Ähnlichkeit der Patientenpopulationen zu gewährleisten. Eine hinreichende Strukturgleichheit wurde durch eine nachfolgende zusätzliche Adjustierung erzielt.

Für die Endpunkte der Nutzenkategorien Morbidität und Verträglichkeit wurden ebenfalls die ITCs Liso-Cel Studien vs. ZUMA-1 und Liso-Cel Studien vs. JULIET herangezogen. Ein adäquater Abgleich der Sicherheitsprofile der Liso-Cel Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber den Studien ZUMA-1 und JULIET war aufgrund der systematischen Erhebung der Endpunkte zur Verträglichkeit in diesen klinischen Studien und der nutzenbewertungskonformen Darstellung in den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren möglich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber den zVT-Optionen und das jeweils abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen auf Endpunktebene aus den ITCs auf der Basis der Studien TRANSCEND-NHL-001, TRANSCEND WORLD, NDS-NHL-001, ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) und JULIET (Tisagenlecleucel)

Nutzenkategorie		Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Vergleich		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Mortalität: Gesamtüberleben^a (Hauptanalyse)				
		Median (in Monaten) [95 %-KI] Hazard Ratio [95 %-KI]^b	p-Wert^b	
Liso-Cel Einzelstudien	TRANSCEND-NHL-001	13,73 [10,38; 22,57]	-	-
	TRANSCEND WORLD	12,06 [7,29; 23,33]	-	-
ITCs Liso-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen	CA082-023 (TRANSCEND-NHL-001 vs. aQCC Kohorte der NDS-NHL-001)	12,3 [9,1; 15,5] vs. 6,2 [4,7; 7,8] 0,65 [0,47; 0,90]	0,0089	erheblich
	CA082-023 (TRANSCEND WORLD vs. aQCC Kohorte der NDS-NHL-001)	12,1 [7,0; n.b.] vs. 5,5 [4,1; 6,8] 0,54 [0,35; 0,85]	0,0070	
ITCs Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. ZUMA-1	50,3 [24,0; n.b.] vs. 17,4 [11,6; n.b.] 0,64 [0,40; 1,02]	0,0588	kein Zusatznutzen belegbar
	TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1	n.b. [3,8; n.b.] vs. 17,4 [11,6; n.b.] 0,43 [0,11; 1,70]	0,2320	
ITCs Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. JULIET	24,9 [12,7; 50,3] vs. 8,2 [5,8; 11,7] 0,54 [0,38; 0,76]	0,0005	erheblich
	TRANSCEND WORLD vs. JULIET	20,2 [9,8; n.b.] vs. 8,2 [5,8; 11,7] 0,58 [0,37; 0,92]	0,0198	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie		Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Vergleich		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Morbidität: Gesamtansprechrage (ORR)^a (Hauptanalyse)				
		Patienten mit Ereignis (%) Relatives Risiko [95 %-KI]^c	p-Wert^c	
ITCs Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. ZUMA-1	80,0 vs. 68,0 1,18 [0,98; 1,41]	0,0763	kein Zusatznutzen belegbar
	TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1	50,0 vs. 68,0 0,74 [0,36; 1,49]	0,3924	
ITCs Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. JULIET	69,8 vs. 35,9 1,94 [1,51; 2,50]	< 0,0001	beträchtlich
	TRANSCEND WORLD vs. JULIET	73,0 vs. 35,9 2,03 [1,53; 2,69]	< 0,0001	
Verträglichkeit (Hauptanalyse)				
		Patienten mit Ereignis (%) Relatives Risiko [95 %-KI]^c	p-Wert^c	
Liso-Cel Studien (Liso-Cel) vs. ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel)				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^d				
ITCs Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. ZUMA-1	30,1 vs. 54,5 0,55 [0,35; 0,88]	0,0124	beträchtlich
	TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1	42,9 vs. 54,5 0,79 [0,33; 1,89]	0,5911	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)^d				
ITCs Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. ZUMA-1	65,7 vs. 98,0 0,67 [0,55; 0,82]	0,0001	beträchtlich
	TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1	85,7 vs. 98,0 0,87 [0,39; 1,95]	0,7426	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie		Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Vergleich		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)^d				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
ITCs Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. ZUMA-1	22,9 vs. 93,1 0,25 [0,15; 0,41]	< 0,0001	erheblich
	TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1	28,6 vs. 93,1 0,31 [0,10; 0,99]	0,0484	
Schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3)				
ITCs Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. ZUMA-1	2,8 vs. 10,9 0,26 [0,03; 2,02]	0,1968	kein Zusatznutzen belegbar
	TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1	0,0 vs. 10,9 N.M.E.	-	
Neurologische Toxizität				
ITCs Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. ZUMA-1	12,8 vs. 65,3 0,20 [0,10; 0,39]	< 0,0001	erheblich
	TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1	28,6 vs. 65,3 0,44 [0,13; 1,42]	0,1694	
Schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3)				
ITCs Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. ZUMA-1	1,6 vs. 30,7 0,05 [0,01; 0,38]	0,0035	erheblich
	TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1	14,3 vs. 30,7 0,47 [0,07; 2,93]	0,4148	
Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3)				
ITCs Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. ZUMA-1	7,2 vs. 25,7 0,28 [0,09; 0,92]	0,0358	gering
	TRANSCEND WORLD vs. ZUMA-1	0,0 vs. 25,7 N.M.E.	-	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie		Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Vergleich		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Liso-Cel Studien (Liso-Cel) vs. JULIET (Tisagenlecleucel)				
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^d				
ITCs Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. JULIET	35,7 vs. 49,0 0,73 [0,51; 1,05]	0,0917	kein Zusatznutzen belegbar
	TRANSCEND WORLD vs. JULIET	44,1 vs. 49,0 0,90 [0,59; 1,37]	0,6257	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)^d				
ITCs Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. JULIET	75,9 vs. 84,9 0,89 [0,76; 1,05]	0,1608	kein Zusatznutzen belegbar
	TRANSCEND WORLD vs. JULIET	91,2 vs. 84,9 1,07 [0,75; 1,54]	0,6981	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)^d				
Zytokin-Freisetzungssyndrom				
ITCs Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. JULIET	36,6 vs. 57,4 0,64 [0,45; 0,90]	0,0111	kein Zusatznutzen belegbar
	TRANSCEND WORLD vs. JULIET	41,2 vs. 57,4 0,72 [0,47; 1,10]	0,1313	
Schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3)				
ITCs Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. JULIET	1,0 vs. 22,6 0,05 [0,01; 0,16]	< 0,0001	erheblich
	TRANSCEND WORLD vs. JULIET	2,9 vs. 22,6 0,13 [0,02; 0,92]	0,0414	
Neurologische Toxizität				
ITCs Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. JULIET	11,1 vs. 20,0 0,55 [0,26; 1,16]	0,1167	kein Zusatznutzen belegbar
	TRANSCEND WORLD vs. JULIET	14,7 vs. 20,0 0,74 [0,30; 1,79]	0,4975	
Schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3)				
ITCs Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. JULIET	6,5 vs. 11,3 0,57 [0,21; 1,54]	0,2712	kein Zusatznutzen belegbar
	TRANSCEND WORLD vs. JULIET	8,8 vs. 11,3 0,78 [0,24; 2,58]	0,6846	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie		Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunkt Vergleich		Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3)				
ITCs Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	TRANSCEND-NHL-001 vs. JULIET	7,5 vs. 19,1 0,39 [0,17; 0,89]	0,0243	beträchtlich
	TRANSCEND WORLD vs. JULIET	14,7 vs. 19,1 0,77 [0,31; 1,88]	0,5635	
<p>Für die ITCs wurden die jeweils bezüglich der Nachbeobachtungsdauer vergleichbarsten Datenschnitte herangezogen.</p> <p>Hinweis: Die Ableitung des Zusatznutzens basierte hauptsächlich auf den Ergebnissen, die auf der Liso-Cel Studie TRANSCEND-NHL-001 beruhen. Die entsprechenden Ergebnisse sind in schwarzer Schrift hinterlegt. Ergebnisse der Studie TRANSCEND WORLD sind in dunkelgrau dargestellt.</p> <p>a: Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erfolgte auf Grundlage der jeweiligen ITT-Population der Studien TRANSCEND-NHL-001, TRANSCEND WORLD, ZUMA-1 und JULIET, sowie auf Basis der aQCC Kohorte der Studie NDS-NHL-001 (ITCs nach CA082-023).</p> <p>b: HR, KI und p-Wert des (gewichteten) Cox-Proportional-Hazards-Modells</p> <p>c: Effektschätzer, KI und p-Wert des (gewichteten) generalisierten Regressionsmodells mit geeigneter Link-Funktion.</p> <p>d: Die Auswertungen der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der jeweiligen behandelten Population der Studien TRANSCEND-NHL-001, TRANSCEND WORLD, ZUMA-1 und JULIET.</p> <p>Abkürzungen: aQCC: Adjusted Qualifying Comparator Cohort; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator (in diesem Dossier vereinfachend als Indirect Treatment Comparison bezeichnet); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; N.M.E.: nicht sinnvoll schätzbar (not meaningfully estimable); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; vs.: versus.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Nicht quantifizierbar.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.</p>		

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

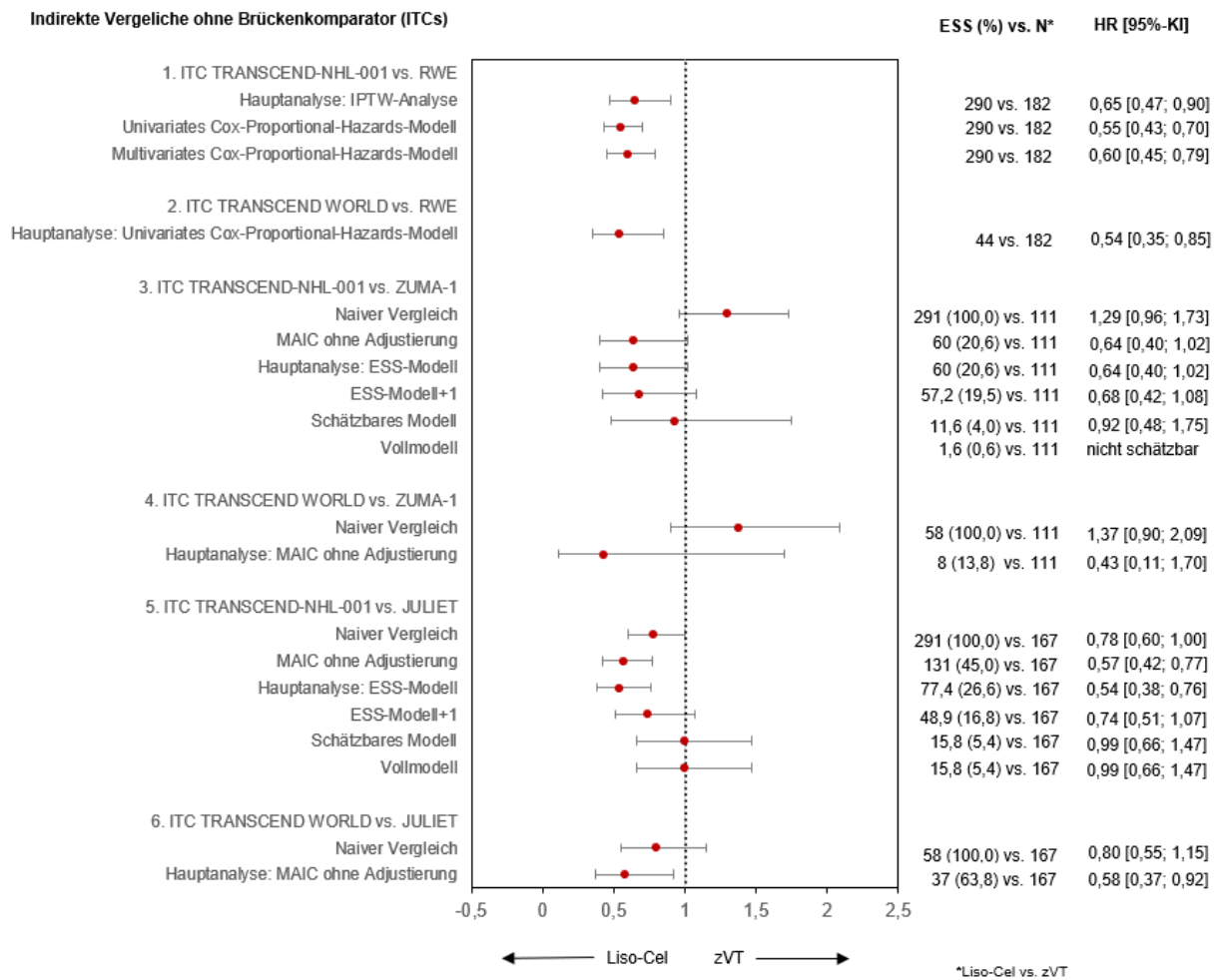


Abbildung 1: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITCs für das Gesamtüberleben
 KI: Konfidenzintervall; ESS: Effective Sample Size; HR: Hazard Ratio; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; N: Anzahl Patienten; RWE: Real World Evidenz; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

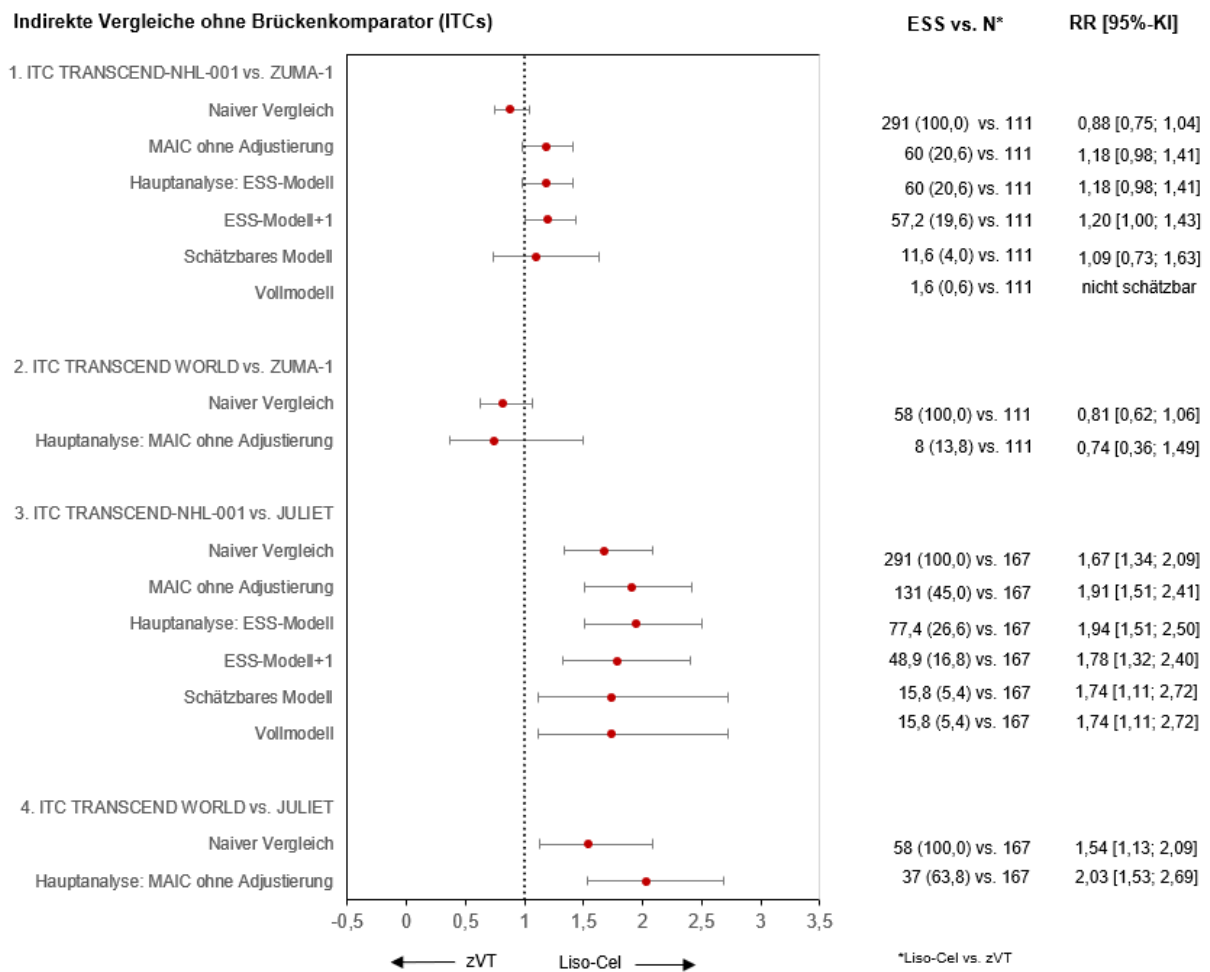


Abbildung 2: Forest Plot für die Zusammenfassung der ITCs für das Gesamtansprechen

KI: Konfidenzintervall; ESS: Effective Sample Size; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; ITC: Indirect Treatment Comparison (in diesem Dossier vereinfachend genutzt für indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; N: Anzahl Patienten; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.

Indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator (ITCs) - Hauptanalyse

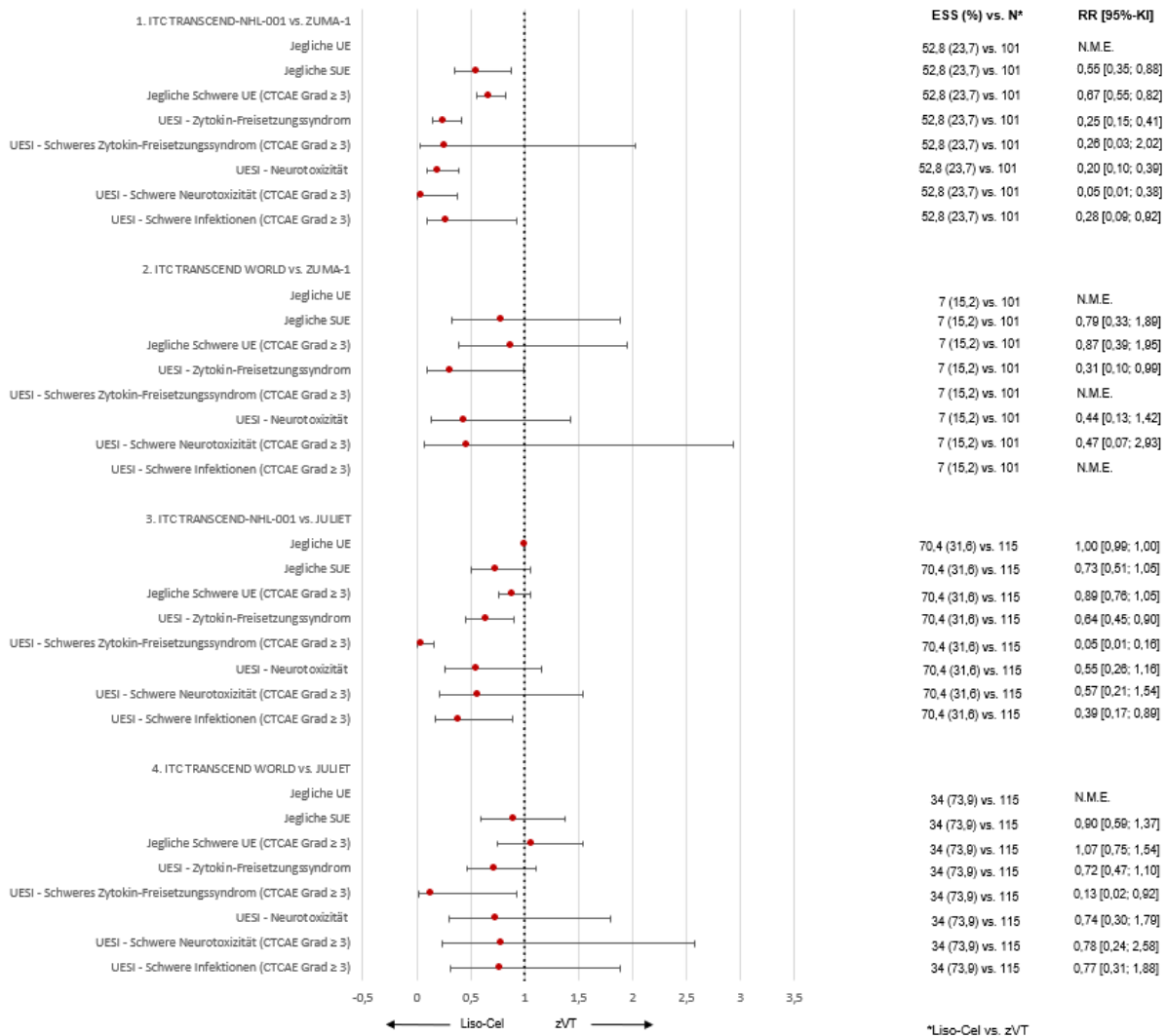


Abbildung 3: Forest Plot als Übersicht der Hauptanalysen (TRANSCEND-NHL-001: ESS-Modell; TRANSCEND WORLD: MAIC ohne Adjustierung) der ITCs für jegliche UE, SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und UESI

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESS: Effective Sample Size; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; N.M.E.: nicht sinnvoll schätzbar (not meaningfully estimable); RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Mortalität

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Analysen des Gesamtüberlebens über alle im Dossier diskutierten Modelle ist in Abbildung 1 anhand eines Forest Plots dargestellt. Dieser zeigt ein deutlich verbessertes Überleben mit Liso-Cel im Vergleich zu konventionellen

Therapieoptionen und Tisagenlecleucel sowie ein vergleichbares Überleben zu Axicabtagen-Ciloleucel.

Gesamtüberleben: Liso-Cel vs. konventionelle Therapieoptionen

Die ITCs von Liso-Cel (TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD) gegenüber den konventionellen Therapieoptionen (aQCC Kohorte der Studie NDS-NHL-001) zum Gesamtüberleben zeigten für beide Liso-Cel Studien und über alle Vergleiche hinweg jeweils einen deutlichen, statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Liso-Cel im Vergleich zu den konventionellen Therapieoptionen. Das mediane Gesamtüberleben lag bei den ITCs nach CA089-023 in den Liso-Cel Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD gegenüber der RWE Studie NDS-NHL-001 bei ca. 12 Monaten und damit mehr als sechs Monate über dem der Vergleichskohorte der konventionellen Therapieoptionen. Bemerkenswert ist, dass die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit der Liso-Cel Patienten 24 Monate nach der Leukapherese bei ca. 40 % lag. Für alle dargestellten ITCs nach CA089-023 konnten statistisch signifikante Effekte mit einem Hazard Ratio (HR) der Größenordnung im Bereich von **0,54 bis 0,65** beobachtet werden; d. h. durch Liso-Cel reduzierte sich das Sterberisiko um **35 % bis 46 %**. Außerdem wiesen die beobachteten Effekte eine Größenordnung auf, die den Effekt an sich durch Auswirkungen potenziell unbekannter und/oder nicht berücksichtigter Confounder nicht infrage stellen. Dementsprechend ist eine valide Beurteilung des Zusatznutzens möglich.

In der **Gesamtschau** zeigten alle Analysen zum Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Liso-Cel gegenüber konventionellen Therapien. Die Konsistenz der Ergebnisse, auch in Bezug auf die Größenordnung der beobachteten Effekte, belegt einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben, der in seinem Ausmaß als **erheblich** einzustufen ist.

Gesamtüberleben: Liso-Cel vs. CAR-T-Zelltherapien

Es wurden zum Gesamtüberleben weitere ITCs gegenüber den anderen im vorliegenden AWG auf dem Markt befindlichen Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel durchgeführt.

Gesamtüberleben: ITCs gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

Die ITCs der Liso-Cel Studien (TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD) gegenüber der Zulassungsstudie von Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1) zum Gesamtüberleben zeigten für beide Liso-Cel Studien und über alle gematchten und adjustierten schätzbaren Modelle hinweg einen numerischen Überlebensvorteil von Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Es zeigte sich insgesamt eine vergleichbare Wirksamkeit von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

In der **Gesamtschau** zeigte keine Analyse zum Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. Ein Zusatznutzen lässt sich daher nicht ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Gesamtüberleben: ITCs gegenüber Tisagenlecleucel*

Die ITCs der Liso-Cel Studien (TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD) gegenüber der Zulassungsstudie von Tisagenlecleucel (JULIET) zum Gesamtüberleben zeigten in der Hauptanalyse einen deutlichen, statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel mit einem HR von **0,54 (95 %-KI: [0,38; 0,76]; p=0,0005)** für die Studie TRANSCEND-NHL-001 bzw. 0,58 (95 %-KI: [0,37; 0,92]; p=0,0198) für die Studie TRANSCEND WORLD. Es zeigt sich somit eine statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos um 42 % bzw. **46 %** mit Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel.

In der **Gesamtschau** zeigte sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel. Die Konsistenz der Ergebnisse, auch in Bezug auf die Größenordnung der beobachteten Effekte, belegt einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben, der in seinem Ausmaß als **erheblich** einzustufen ist.

Morbidität

Aus den beiden Liso-Cel Studien lagen Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten zu Symptomen und zum Gesundheitszustand vor. Diese zeigten eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung der krankheitsbedingten Symptomatik sowie eine Erhaltung des Gesundheitszustands gegenüber Baseline nach der Behandlung von Liso-Cel. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Analysen der ITCs zur Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) über alle im Dossier diskutierten Modelle ist in Abbildung 2 anhand eines Forest Plots dargestellt. Die ITCs von Liso-Cel gegenüber den anderen Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapien zum Gesamtansprechen (ORR) zeigten für Liso-Cel ein vergleichbares Gesamtansprechen im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel und ein deutlich verbessertes Gesamtansprechen im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Insgesamt führte die Anwendung von Liso-Cel bei der Mehrheit der Patienten zu einem schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechen.

Gesamtansprechrates: Liso-Cel vs. CAR-T-Zelltherapien

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde Liso-Cel hinsichtlich des Gesamtansprechens mit den anderen verfügbaren Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel verglichen.

Gesamtansprechrates: ITCs gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

Die ITCs der Liso-Cel Studien (TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD) gegenüber der Zulassungsstudie von Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1) zum Gesamtansprechen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel. Es kann somit von einem vergleichbaren Gesamtansprechen der CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel ausgegangen werden.

In der **Gesamtschau** zeigte keine Analyse zum Ansprechen einen statistisch signifikanten Vorteil von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. Ein Zusatznutzen lässt sich daher nicht ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Gesamtansprechrare: ITCs gegenüber Tisagenlecleucel*

Die ITCs der Liso-Cel Studien (TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD) gegenüber der Zulassungsstudie von Tisagenlecleucel (JULIET) zeigten deutliche, statistisch signifikante Vorteile im Gesamtansprechen für Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel mit einem RR von **1,94 (95 %-KI: [1,51; 2,50]; p<0,0001)** für die Studie TRANSCEND-NHL-001 bzw. 2,03 (95 %-KI: [1,53; 2,69]; p<0,0001) für die Studie TRANSCEND WORLD. Es zeigte sich somit (annähernd) eine **Verdopplung** des Gesamtansprechens von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel.

In der **Gesamtschau** zeigten alle Analysen zum Ansprechen einen statistisch signifikanten Vorteil von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel. Die Konsistenz der Ergebnisse, auch in Bezug auf die Größenordnung der beobachteten Effekte, belegt einen Zusatznutzen für das Ansprechen, der in seinem Ausmaß als **beträchtlich** einzustufen ist.

Symptomatik und Gesundheitszustand: Liso-Cel

Um die Symptomatik und den Gesundheitszustand nach der Behandlung mit Liso-Cel zu untersuchen, wurden Responderanalysen durchgeführt. Es zeigte sich, dass in den Liso-Cel Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD über alle Bewertungszeitpunkte die überwiegende Mehrheit der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung nach der Behandlung mit Liso-Cel im Vergleich zu Baseline erreichten.

Vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung werden diese Ergebnisse in der **Gesamtschau** als Zusatznutzen eingestuft, der in seinem Ausmaß jedoch **nicht zu quantifizieren** ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Liso-Cel*

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen aus den beiden Liso-Cel Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten vor. Die überwiegende Mehrheit der Patienten in den Liso-Cel Studien berichtete ab dem ersten Monat nach der Infusion mit Liso-Cel klinisch relevante Verbesserungen oder eine Stabilisierung ihrer Lebensqualität und ihres körperlichen, sozialen, emotionalen und kognitiven Funktionsstatus gegenüber Baseline, gemessen anhand der European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)-Skalen (TRANSCEND-NHL-001, TRANSCEND WORLD) sowie anhand des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-LymS) (TRANSCEND WORLD). Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit aggressiven rezidivierten oder refraktären Lymphomen, die eine Standard Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation (autoSZT) erhalten haben über den Behandlungsverlauf eine kontinuierliche Verschlechterung der Lebensqualität. Nach der Chemotherapie lag der FACT-General(G)-Total Score bei diesen Patienten um ca. vier bzw. acht Punkte niedriger als zu Beginn der Behandlung. Nach autoSZT folgte eine weitere Verschlechterung. Der positive Trend hinsichtlich der Lebensqualität nach einer Behandlung mit Liso-Cel wird zudem durch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

publizierte Patienteninterviews zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Patienten zweier Liso-Cel Studien (TRANSCEND WORLD und PLATFORM) bestätigt.

Vor dem Hintergrund der progredienten Erkrankung und der Therapieziele im vorliegenden AWG werden diese Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der **Gesamtschau** als Zusatznutzen eingestuft, der in seinem Ausmaß jedoch **nicht zu quantifizieren** ist.

Verträglichkeit

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Analysen zur Verträglichkeit über alle im Dossier diskutierten Hauptanalysen ist in Abbildung 3 dargestellt. Diese zeigt über alle Analysen hinweg insgesamt ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und ein insgesamt vergleichbares Sicherheitsprofil von Liso-Cel und Tisagenlecleucel.

Verträglichkeit: Liso-Cel vs. CAR-T-Zelltherapien

Verträglichkeit: ITCs gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

Im ITC Liso-Cel (TRANSCEND-NHL-001) vs. Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1) zeigte sich für SUE für die Hauptanalyse ein RR von **0,55 (95 %-KI: [0,35; 0,88]; p=0,0124)** und für schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ein RR von **0,67 (95 %-KI: [0,55; 0,82]; p=0,0001)** und damit eine statistisch signifikante Risikoreduktion für SUE bzw. schwere UE um **45 % bzw. 33 %** nach einer Therapie mit Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. Diese Effekte werden gestützt durch den ITC Liso-Cel (TRANSCEND WORLD) vs. Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1). Für SUE und schwere UE zeigte sich dort für die Hauptanalyse ein numerischer Verträglichkeitsvorteil für Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel.

Auch für die für CAR-T-Zelltherapien charakteristischen UESI wie Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) zeigten sich deutliche Vorteile von Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Der ITC Liso-Cel (TRANSCEND-NHL-001) vs. Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1) zeigte in der Hauptanalyse für diese UESI ein RR von **0,25 (95 %-KI: [0,15; 0,41]; p<0,0001)**, ein RR von **0,20 (95 %-KI: [0,10; 0,39]; p<0,0001)** bzw. ein RR von **0,05 (95 %-KI: [0,01; 0,38]; p=0,0035)** und damit eine deutliche, statistisch signifikante Risikoreduktion für diese UESI um ca. **75 %, 80 % bzw. 95 %** nach einer Behandlung mit Liso-Cel. Dies wird durch die Ergebnisse des ITC Liso-Cel (TRANSCEND WORLD) vs. Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1) in der Hauptanalyse mit einem RR von 0,31 (95 %-KI: [0,10; 0,99]; p=0,0484), 0,44 (95 %-KI: [0,13; 1,42]; p=0,1694) bzw. 0,47 (95 %-KI: [0,07; 2,93]; p=0,4148) gestützt. Ähnliche Effektschätzer zeigten sich robust auch für beide Studien für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) und schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3).

In der **Gesamtschau** wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel für die Verträglichkeit wie folgt abgeleitet:

- SUE: **beträchtlich**

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3): **beträchtlich**
- UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom, UESI Neurologische Toxizität, UESI schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3): **erheblich**
- UESI schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3): **gering**
- UESI schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3): kein Zusatznutzen belegbar

Verträglichkeit: ITCs gegenüber Tisagenlecleucel

Im ITC Liso-Cel (TRANSCEND-NHL-001) vs. Tisagenlecleucel (JULIET) zeigte sich für SUE und für schwere UE jeweils ein numerischer Verträglichkeitsvorteil für Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel.

Für die für CAR-T-Zelltherapien charakteristischen UESI wie Zytokin-Freisetzungssyndrom, schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) und schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) zeigten sich überwiegend statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Der ITC Liso-Cel (TRANSCEND-NHL-001) vs. Tisagenlecleucel (JULIET) zeigte in der Hauptanalyse für das Zytokin-Freisetzungssyndrom ein RR von **0,64 (95 %-KI: [0,45; 0,90]; p=0,0111)** und somit eine Risikoreduktion für dieses UESI um **36 %**. Für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich in der Hauptanalyse sogar ein RR von **0,05 (95 % KI: [0,01; 0,16], p<0,0001)** und somit ein deutlicher Vorteil für Liso-Cel mit einer Risikoreduktion um **95 %**. Für schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich ein RR von **0,39 (95 %-KI: [0,17; 0,89], p=0,0243)** und somit eine Risikoreduktion um **61 %**. Für die UESI Neurologische Toxizität und schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich für die Hauptanalyse jeweils ein numerischer Verträglichkeitsvorteil für Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Ähnliche Effektschätzer zeigten sich für diese Verträglichkeitsendpunkte im ITC Liso-Cel (TRANSCEND WORLD) vs. Tisagenlecleucel (JULIET).

In der **Gesamtschau** wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zu Tisagenlecleucel für die Verträglichkeit nachfolgend abgeleitet:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3), UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom, UESI Neurologische Toxizität, UESI schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3): kein Zusatznutzen belegbar
- UESI schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3): **erheblich**
- UESI schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3): **beträchtlich**

Fazit

Als CAR-T-Zelltherapie mit kurativem Potential weist Liso-Cel einen erheblichen Überlebensvorteil gegenüber den konventionellen Therapien auf und deckt damit den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dringenden Bedarf an hochwirksamen Behandlungen mit der Chance auf Heilung für Patienten im vorliegenden AWG.

Die im Dossier dargestellten ITCs weisen darauf hin, dass **Liso-Cel im AWG ein sehr gutes Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil innerhalb der Substanzklasse der Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapien** aufweist. Die im Dossier dargestellten ITCs gegenüber den beiden in ähnlicher Indikation zugelassenen Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapien deuten

- gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel auf eine deutlich verbesserte Verträglichkeit von Liso-Cel bei einer vergleichbaren Wirksamkeit hinsichtlich Gesamtüberleben und Gesamtansprechen und
- gegenüber Tisagenlecleucel auf eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich Gesamtüberleben und Gesamtansprechen bei vergleichbarem Verträglichkeitsprofil

hin.

Zusammenfassend weist Liso-Cel somit ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil (insbesondere vor dem Hintergrund einer besseren Verträglichkeit hinsichtlich Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurologischer Toxizität) bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit über eine breite Patientenpopulation auf.

Das Potenzial von Liso-Cel, den therapeutischen Bedarf für eine breite Patientenpopulation zu decken, einschließlich Patienten mit selteneren histologischen Subtypen wie beispielsweise PMBCL und FL3B sowie Patienten mit sekundärem Zentrales Nervensystem (ZNS-)Lymphom, Komorbiditäten wie einer eingeschränkten Herz- oder Nierenfunktion, einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) über 1, einem höherem Alter, dem Bedarf für eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie), einem Rezidiv nach alloSZT sowie einer niedrigen absoluten Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count, ALC), zeigt sich unter anderem auch in den Ergebnissen von Subgruppenanalysen der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD. Insbesondere für (Hoch-)Risikokonstellationen mit ungünstiger Prognose stellt das Zusammenspiel von Wirksamkeit und Sicherheitsprofil von Liso-Cel einen Vorteil dar.

Liso-Cel stellt somit eine Therapieoption mit kurativem Potenzial von besonders hoher Relevanz dar, die dazu beiträgt, den hohen, zum Teil bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie einschließlich Patienten mit Hochrisikofaktoren und ungünstiger Prognose zu decken. Dies zeigt sich sowohl in den in diesem Dossier dargestellten Ergebnissen als auch in über eine systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen und Expertengesprächen.

Für Liso-Cel zeigt sich für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie gegenüber der zVT in der patientenrelevanten Endpunktkategorie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- **Mortalität:** eine **erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens** auf Basis statistisch signifikanter Vorteile **gegenüber konventionellen Therapieoptionen sowie gegenüber der CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel** und ein vergleichbares Gesamtüberleben gegenüber der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel.
- **Morbidität:** insgesamt eine statistisch signifikante, **beträchtliche Verbesserung des Gesamtansprechens gegenüber Tisagenlecleucel** und ein vergleichbares Gesamtansprechen im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel sowie eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome und des Gesundheitszustandes, gezeigt in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD.
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität:** insgesamt eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserung auf den EORTC-Lebensqualitäts- und Funktionsskalen gezeigt in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD sowie anhand des FACT-LymS (TRANSCEND WORLD).
- **Verträglichkeit:** ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares und bekanntes Sicherheitsprofil mit UE, die mit Tisagenlecleucel vergleichbar sind und **gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel statistisch signifikante Vorteile vom Ausmaß gering bis hin zu erheblich** aufweisen. Hervorzuheben ist dabei das erhebliche Ausmaß in den für die Substanzklasse relevanten UESI-Kategorien Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3).

Über die in diesem Dossier dargestellten Analysen hinweg, zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit der CAR-T-Zelltherapie Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb den Endpunktkategorien (von „kein Zusatznutzen belegbar“ bis hin zu „erheblich“) sowie der Limitationen von indirekten Vergleichen ohne Brückenkomparator und der damit per se erhöhten Unsicherheit, ergibt sich daraus in der Gesamtschau ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für Liso-Cel.

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

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

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Aggressive B-Zell-NHL, zu denen u. a. das DLBCL, das PMBCL sowie das FL3B gehören, schreiten rasch voran. Diese Entitäten des aggressiven B-Zell-NHL sind durch einen vergleichbaren klinischen Verlauf gekennzeichnet. Charakteristisch für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem aggressiven B-Zell-NHL ist vor allem eine rasche Progression der Erkrankung, die unbehandelt innerhalb kurzer Zeit zum Tod führt. Die Behandlungsstrategie konzentriert sich daher unabhängig von der vorliegenden Entität auf die Einleitung einer intensiven Therapie, die eine anhaltende Remission bzw. Heilung zum Ziel hat.

Die von der Zielpopulation umfassten Patienten sind bereits mehrfach vorthera­piert und charakterisieren sich daher durch eine schlechte Prognose und geringe Lebenserwartung. Vor allem Patienten, die weder auf die Erstlinien- noch auf Folgetherapien angesprochen haben, aber auch Patienten, bei denen keine autoSZT durchgeführt werden konnte oder die nach dieser ein Rezidiv aufwiesen, haben eine besonders ungünstige Prognose. Das umfasst neben Patienten mit refraktärer Erkrankung auch ältere Patienten sowie Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren, wie einer hohen Tumorlast oder eine sekundären ZNS-Beteiligung, welche ein hohes Risiko für einen aggressiven und damit schwer behandelbaren Krankheitsverlauf bergen. Diese Patienten sind in der Regel nicht für eine alloSZT als potenziell kurative Therapieoption geeignet, da die erforderliche Remission nicht erreicht werden kann oder das individuelle Risiko der transplantationsassoziierten Mortalität und Morbidität aufgrund des Alters oder bestehender Komorbiditäten zu hoch ist.

Dementsprechend besteht für die Patienten im AWG, insbesondere jene mit refraktärer Erkrankung, bei fehlender Eignung für eine autoSZT, und Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren, ein hoher Bedarf nach einer potenziell kurativen Therapieoption mit einer in klinischen Studien nachgewiesenen hohen Wirksamkeit und einem gleichzeitig gut handhabbaren Sicherheitsprofil.

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

Das aggressive B-Zell-NHL umfasst prinzipiell heilbare, unbehandelt jedoch rasch tödlich verlaufende Erkrankungen. Die Behandlung erfolgt mit kurativer Intention sofern Komorbiditäten oder andere Umstände einem kurativen Konzept nicht im Wege stehen. Die Prognose der Patienten hängt signifikant vom Ansprechen der Patienten auf die Drittlinientherapie ab.

Entsprechend aktueller Leitlinien sollte ab dem zweiten Rezidiv immer die Behandlung mit CAR-T-Zellen in Betracht gezogen werden, welche in dieser Situation gemäß aktuellen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Leitlinienempfehlungen den derzeitigen Therapiestandard darstellt. Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung, kurzem Intervall zwischen Primärdiagnose und Rezidiv oder Rückfall nach Hochdosistherapie können in der dritten Therapielinie Kandidaten für eine alloSZT sein. Allerdings sind zum einen das Erreichen einer Remission und zum anderen ein passender Spender unmittelbare Voraussetzungen für eine alloSZT. Allerdings ist der Anteil der Patienten, der für eine alloSZT infrage kommt und diese anschließend auch erhalten kann, aufgrund des erforderlichen Ansprechens auf die Induktionstherapie, einer notwendigen (toxischen) Konditionierung, der Verfügbarkeit eines passenden Spenders, sowie der hohen transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität gering. Obwohl die transplantationsassoziierte Mortalität nach einer alloSZT in den letzten Jahren deutlich gesunken ist, beläuft sich diese zwei Jahre nach der Transplantation immer noch auf bis zu 30 % und liegt ein Jahr nach Durchführung der Transplantation signifikant höher als nach einer CAR-T-Zelltherapie (21 % versus 3 %).

Die Behandlung mit CAR-T-Zelltherapien stellt eine innovative, erfolgsversprechende Therapieoption mit kurativem Potential dar, die unabhängig vom Alter der Patienten und deren Eignung für eine Transplantation und vorhandener Refraktäritäten ab der dritten Therapielinie zur Verfügung steht. Die hohe Wirksamkeit der CAR-T-Zelltherapien kann allerdings auch mit erheblichen UE einhergehen, sodass weiterhin ein hoher Bedarf nach Therapieoptionen mit einer besseren Verträglichkeit, insbesondere hinsichtlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischen Toxizitäten, bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit und kurativem Potenzial, die in einer breiten Patientenpopulation, inklusive Patienten mit weniger verbreiteten NHL-Subtypen und Hochrisikomerkmale, eingesetzt werden können, besteht.

Für spezifische Patientenpopulationen mit aggressivem B-Zell-NHL gibt es trotz der CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel wenig bis keine klinische Evidenz, da diese aus den Zulassungsstudien für die CAR-T-Zell-Produkte ausgeschlossen wurden oder dort unterrepräsentiert waren. Das betrifft zum einen die seltenen Lymphomentitäten, wie das FL3B, welches bisher nicht in klinischen Studien berücksichtigt wurde und für das Liso-Cel die erste spezifisch zugelassene CAR-T-Zelltherapie darstellt, sowie das aus indolenten Lymphomen (z. B. Marginalzonen-Lymphom und chronisch lymphatische Leukämie) transformierte DLBCL und Patienten mit PMBCL, die bisher nur in einer pivotalen Studie der bereits zugelassenen CAR-T-Zelltherapien untersucht wurden. Zum anderen betrifft das Patienten mit Hochrisikofaktoren wie Patienten mit sekundärem ZNS-Lymphom, Komorbiditäten wie einer eingeschränkten Herz- oder Nierenfunktion, mit ECOG PS über 1 sowie ältere Patienten über 65 Jahre. Dies gilt ebenso für Patienten, die eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) während der Herstellung der CAR-T-Zellen benötigen, Patienten mit niedriger absoluter Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count, ALC) sowie Patienten mit einem Rezidiv nach alloSZT. Diese Patientenpopulationen wurden in bisherigen Zulassungsstudien von CAR-T-Zelltherapien nicht oder kaum berücksichtigt, zeigen aufgrund ihrer prognostisch ungünstigen Faktoren jedoch einen besonders hohen therapeutischen Bedarf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Liso-Cel steht eine CAR-T-Zelltherapie mit kurativem Potential für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, PMBCL und FL3B bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zur Verfügung. Im Vergleich zu den anderen CAR-T-Zellprodukten besteht Liso-Cel aus einer definierten Zusammensetzung aus Cluster of Differentiation (CD)8-positiven und CD4-positiven CAR-T-Zellen. Damit wird die Produktvariabilität reduziert. Liso-Cel ist zudem die erste CAR-T-Zelltherapie, die spezifisch für die Behandlung von Patienten mit FL3B zugelassen ist. Zusammenfassend führt die Anwendung von Liso-Cel bei der Mehrheit der Patienten zu einem schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechen, was zu einem erheblich verlängerten Gesamtüberleben im Vergleich zu verfügbaren konventionellen Therapien führt. Die im vorliegenden Dossier dargestellten ITCs sowie weitere Publikationen weisen darauf hin, dass Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel eine bessere Wirksamkeit bei einem vergleichbaren Sicherheitsprofil und gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel eine bessere Gesamtsicherheit bei einer vergleichbaren Wirksamkeit aufweist.

Liso-Cel stellt somit eine vielversprechende und relevante Therapieoption mit sehr gutem Gesamtwirksamkeits- und -sicherheitsprofil für erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie dar. Liso-Cel kann dabei die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Indikation erfüllen und kommt dabei auch für Patientenpopulationen mit weniger verbreiteten NHL-Subtypen, älteren Patienten sowie spezifischen Hochrisikopatienten bzw. Patienten mit prognostisch ungünstigen Faktoren infrage. Vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums sowie der bisher schlechten Prognose dieser Patienten, bietet Liso-Cel damit einen bisher nicht erreichten Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL (einschließlich DLBCL NOS (nicht weiter spezifiziert, not other specified), hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-grade B-cell lymphoma, HGBL), transformiertes follikuläres Lymphom (tFL), transformiertes indolentes NHL (tiNHL)), PMBCL und FL3B nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	1.415 – 1.981
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Nicht quantifizierbar.	1.415 – 1.981
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	346.212,51 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Axicabtagen-Ciloleucel	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien. - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach drei oder mehr systemischen Therapien. 	283.227,31 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Tisagenlecleucel	Behandlung von: <ul style="list-style-type: none">- Erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie;- Erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	265.877,59 €
--	--	------------------	--	--------------

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		Allogene Stammzelltransplantation (alloSZT)	<p>Erwachsene Patienten mit aggressivem B-Zell-NHL</p> <ul style="list-style-type: none"> - bei Rezidiv nach autoSZT und Ansprechen auf Salvagetherapie, oder - ab zweiter Therapielinie ohne vorherige autoSZT und mit sehr hohem Rezidivrisiko sowie einem Ansprechen nach einer Salvagetherapie mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung, oder - bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autoSZT nicht möglich war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen. 	61.504,12 € – 123.095,49 €
		Konventionelle, palliative Therapieoptionen	Patientenindividuell unterschiedlich	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B, Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Liso-Cel sind in der aktuellen Fachinformation von Liso-Cel (Breyanzi®) beschrieben.

Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und in der Anwendung von Breyanzi® und im Management von Patienten, die mit Breyanzi® behandelt werden, geschult ist.

Breyanzi® muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Vor der Infusion von Breyanzi® muss pro Patient mindestens eine Dosis Tocilizumab zur Anwendung bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms sowie eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Dosierung und Art der Anwendung

Breyanzi® ist nur zur autologen Anwendung bestimmt.

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, die eine Infusionsdispersion von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen aus einer oder mehreren Durchstechflaschen enthält. Die Zieldosis beträgt 100×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen (bestehend aus einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4-positiven- und CD8-positiven-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Weitere Hinweise zur Dosierung sind dem beiliegenden Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for Infusion Certificate, RfIC) zu entnehmen.

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC), bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2 /Tag und Fludarabin 30 mg/m^2 /Tag, wird über drei Tage intravenös verabreicht. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Breyanzi® ist zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC zu verabreichen. Bei einer Verzögerung von mehr als zwei Wochen zwischen dem Abschluss der LDC und der Infusion von Breyanzi® sollte der Patient vor der Infusion erneut mit einer LDC behandelt werden.

Die Verfügbarkeit von Breyanzi® muss vor Beginn der LDC bestätigt werden.

Prämedikation

Um das Risiko von Infusionsreaktionen zu minimieren, ist der Patient etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Breyanzi® mit Paracetamol und Diphenhydramin (25 bis 50 mg intravenös oder oral) oder einem anderen H1-Antihistaminikum vorzubehandeln. Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da die Anwendung die Aktivität von Breyanzi® beeinträchtigen kann.

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten in der ersten Woche nach der Infusion zwei- bis dreimal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndrom, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte sollten bei den ersten Anzeichen oder Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und/oder von neurologischen Ereignissen eine stationäre Behandlung in Erwägung ziehen.
- Die Häufigkeit der Überwachung nach der ersten Woche liegt im Ermessen des Arztes; die Überwachung sollte für mindestens vier Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens vier Wochen nach der Infusion in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Art der Anwendung

Breyanzi® darf nur intravenös angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Breyanzi®, u. a. in Bezug auf die autologe Anwendung, Gründe für einen Aufschub der Behandlung, Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden, Lymphom des ZNS, vorherige Anti-CD19-Therapie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, neurologische Nebenwirkungen, Infektionen und febrile Neutropenie, Virusreaktivierung, länger anhaltende Zytopenien, vorherige Stammzelltransplantation sowie auf Langzeitnachbeobachtung.