

# Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A22-90

Version: 1.0

Stand: 12.01.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1491

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

31.08.2022

## **Interne Projektnummer**

A22-90

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Bernhard Jochheim.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Can Ünal
- Lars Beckmann
- Kirsten Janke
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Judith Kratel
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink

### **Schlagwörter**

Lisocabtagen maraleucel, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Lisocabtagene maraleucel, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund ..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments ..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie ..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Lisocabtagen maraleucel wird angewendet zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und folliculären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lisocabtagen maraleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2022 übermittelt. Mit Beschluss vom 01.12.2022 wurden vom G-BA neue Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie übermittelt und der Zeitpunkt der Veröffentlichung auf den 16.01.2023 verschoben [1,2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer



Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.20</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.22</b>
<b>I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz .....</b>	<b>I.23</b>
I 3.1.1 Evidenz zu Lisocabtagen maraleucel .....	I.24
I 3.1.1.1 Studie TRANSCEND-NHL-001 .....	I.24
I 3.1.1.2 Studie TRANSCEND WORLD .....	I.26
I 3.1.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	I.28
I 3.1.2.1 Studie NDS-NHL-001 .....	I.28
I 3.1.2.2 Studie ZUMA-1 .....	I.29
I 3.1.2.3 Studie JULIET .....	I.31
I 3.1.3 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien .....	I.33
<b>I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz .....</b>	<b>I.36</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.47</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.48</b>
<b>I 6 Literatur.....</b>	<b>I.49</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.52</b>
<b>I Anhang B Übersicht der vom pU eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>I.53</b>
<b>I Anhang C Ablauf der Studien TRANSCEND-NHL-001, TRANSCEND WORLD, ZUMA-1             und JULIET.....</b>	<b>I.56</b>
<b>I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.58</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel.....	I.8
Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.19
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel.....	I.20
Tabelle 5: Vom pU durchgeführte Vergleiche.....	I.34
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme: Lisocabtagen maraleucel vs. Axicabtagen-Ciloleucel .....	I.40
Tabelle 7: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.48
Tabelle 8: Übersicht der vom pU eingeschlossenen Studien.....	I.53

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienschema der Studie TRANSCEND-NHL-001.....	I.56
Abbildung 2: Studienschema der Studie TRANSCEND WORLD.....	I.56
Abbildung 3: Studienschema der Studie ZUMA-1.....	I.57
Abbildung 4: Studienschema der Studie JULIET.....	I.57

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aQCC	angepasste qualifizierende Komparatorkohorte
BCL	B-Zell-Lymphom
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DLBCL	diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
FL3B	follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
iNHL	indolentes Non-Hodgkin-Lymphom
IPI	International Prognostic Index
ITT	Intention to treat
i. v.	intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
MAIC	Matching-adjusted indirect Comparison
MYC	Myelocytomatose-Onkogen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NOS	Not otherwise specified (nicht weiter spezifiziert)
ORR	Objective / Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
PBMC	Peripheral Blood mononuclear Cell (periphere mononukleäre Blutzelle)
PFS	progressionsfreies Überleben
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
tFL	transformiertes follikuläres Lymphom
UE	unerwünschtes Ereignis

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lisocabtagen maraleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.08.2022 übermittelt. Mit Beschluss vom 01.12.2022 wurden vom G-BA neue Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie übermittelt und der Zeitpunkt der Veröffentlichung auf den 16.01.2023 verschoben.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

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



Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ASHAP, Bendamustin, CEPP, CEOP, DHAP, DHAX, DICEP, dosisadjustiertes EPOCH, ESHAP, GemOx, GDP, Gemcitabin + Vinorelbin, ICE, Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), MEP, MINE, PEPC, alle genannten Therapien jeweils ± Rituximab</li> </ul> <p>sowie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patientinnen und Patienten mit CD30+ DLBCL), Monotherapie Chlorambucil, Monotherapie Etoposid, Monotherapie Pixantron, Gemcitabin + Rituximab, Monotherapie Rituximab, Monotherapie Ibrutinib (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Bestrahlung oder BSC</li> <li>▫ Darüber hinaus wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.</li> </ul> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass für geeignete Patientinnen und Patienten Rituximab im Rahmen der Salvage-Chemotherapie eingesetzt wird (z. B. kein Erhalt von Rituximab in der Vortherapie, keine Refraktärität gegenüber Rituximab, bestehende CD20 Expression des Lymphoms).</p> <p>ASHAP: Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; BSC: Best supportive Care; CD: Cluster of Differentiation; CEPP: Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazine; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; DHAX: Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin; DICEP: Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; ESHAP: Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GCB: Keimzentrum-B-Zell-Typ; GemOx: Gemcitabin, Oxaliplatin; GDP: Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; MEP: Methotrexat, Etoposid, Cisplatin; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PEPC: Prednisolon, Etoposid, Procarbazine, Cyclophosphamid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der in Tabelle 2 genannten Aspekte sowie zusätzlich nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation (basierend auf einem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 19.03.2020). Die Therapien, die der pU in seinen Einschlusskriterien als geeignete Komparatoren im Rahmen der patientenindividuellen Therapie benennt, weichen jedoch von denen ab, die gemäß G-BA als geeignet erachtet werden. Beispielsweise bezieht der pU Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht als geeigneten Komparator in seine Bewertung ein. Weiterhin berücksichtigt er weder Bestrahlung noch autologe Stammzelltransplantationen.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung der vom G-BA als geeignet erachteten Komparatoren.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **Ergebnisse**

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich einschließt, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und identifiziert neben 2 nicht kontrollierten Studien auf Interventionsseite (TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD) 3 Studien auf Vergleichsseite (NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET), aus denen er jeweils einzelne Arme heranzieht.

Für den Studienpool des pU zu weiteren Untersuchungen liegen im Dossier Hinweise darauf vor, dass dieser auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig ist. In seiner bibliografischen Recherche identifiziert der pU zusätzlich potenziell für die von ihm vorgelegten Auswertungen relevante Studien auf der Vergleichsseite, die er jedoch ohne weitere Erläuterung für seine Bewertung nicht berücksichtigt. Da der pU im Dossier weder eine Begründung hierzu, noch Referenzen zu den Studien vorlegt, lässt sich nicht überprüfen, ob eine Unvollständigkeit des Studienpools vorliegt.

Ungeachtet der potenziellen Unvollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Zu Lisocabtagen maraleucel schließt der pU die 1-armige, ursprünglich für Phase 1 angelegte Studie TRANSCEND-NHL-001 und die 1-armige Phase-2-Studie TRANSCEND WORLD ein. Aus diesen Studien zieht er jeweils eine Teilpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) heran, die je nach Studie bestimmte Kriterien bezüglich der Histologie, der Vorbehandlung sowie der verabreichten Dosierung von Lisocabtagen maraleucel erfüllen.

Zudem zieht der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Für diese Vergleiche identifiziert er aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu den vom G-BA als geeignet erachteten Komparatoren die Studien NDS-NHL-001, ZUMA-1 und JULIET.

## *Evidenz zu Lisocabtagen maraleucel*

### Studie TRANSCEND-NHL-001

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 ist eine noch laufende, 1-armige Studie, die 2 Kohorten umfasst, 1 Kohorte in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit DLBCL eingeschlossen wurden und 1 Kohorte zu Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die nicht Gegenstand der vorliegenden Fragestellung sind. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie erfolgte ab Januar 2016.

In die DLBCL-Kohorte, wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht weiter spezifiziertem (NOS) DLBCL inklusive transformiertem indolentem Non-Hodgkin-Lymphom NHL (iNHL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL) mit Myelocytomatose-Onkogen(MYC)- und B-Zell-Lymphom(BCL)2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL oder FL3B eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung entweder nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines Anthrazyklins und Rituximab (oder eines anderen Anti-Cluster-of-Differentiation [CD]20-Wirkstoffs) oder nach einer autologen Stammzelltransplantation aufweisen.

Im Vorfeld der Behandlung waren in der Studie Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich. In der Vorbehandlungsphase erfolgte gemäß Studienplanung nach den Untersuchungen zum Screening baldmöglichst, jedoch spätestens innerhalb von 2 Wochen nach Studieneinschluss, die Leukapherese zur Entnahme der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) für die Herstellung von Lisocabtagen maraleucel. Gemäß Studienplanung sollte die Leukapherese innerhalb von 4 Wochen vor der Infusion mit Lisocabtagen maraleucel erfolgen. Tatsächlich betrug die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion gemäß Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers für die von ihm herangezogene Teilpopulation der Studie zum aktuellsten Datenschnitt im Median 37 Tage. Innerhalb dieses Zeitraums konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) bekommen.

Der pU legt im Dossier Auswertungen zu Patientinnen und Patienten der DLBCL-Kohorte vor, die für eine 1-malige Infusion von  $50 \times 10^6$  oder  $100 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-T-Zellen vorgesehen waren.

### Studie TRANSCEND WORLD

Die Studie TRANSCEND WORLD ist eine noch laufende, 1-armige Phase-2-Studie zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell NHL, die insgesamt 7 Kohorten mit z. T. vom Anwendungsgebiet abweichenden Indikationen umfasst. Der pU berücksichtigt im Dossier Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 und 3. In diese Kohorten wurden Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem DLBCL NOS (de novo

oder transformiertes FL), HGBL mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie oder FL3B eingeschlossen. In Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines Anthrazyklins und Rituximab (oder eines anderen Anti-CD20-Wirkstoffs) eingeschlossen. In Kohorte 3 wurden Patientinnen und Patienten aus Japan eingeschlossen, die die Kriterien für Kohorte 1 erfüllten oder in der Zweitlinie waren. Letzteres traf jedoch nur auf vereinzelte der in Kohorte 3 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu, der Großteil erfüllte die Kriterien für Kohorte 1. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie erfolgte ab Juni 2018.

Alle Patientinnen und Patienten wurden 1-malig i. v. mit einer Zieldosis von  $100 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-T-Zellen behandelt. Der Ablauf in der Studie entspricht dabei mit geringer Abweichung dem in der Studie TRANSCEND-NHL-001. Die Abweichung im Vergleich zur Studie TRANSCEND-NHL-001 betrifft insbesondere die Leukapherese, die gemäß Studienplanung etwa 5 Wochen vor der Infusion mit Lisocabtagen maraleucel erfolgen sollte. Tatsächlich betrug die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion gemäß Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers für die von ihm herangezogene Teilpopulation der Studie zum aktuellsten Datenschnitt im Median 42 Tage.

#### *Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*

##### Studie NDS-NHL-001

Die Studie NDS-NHL-001 ist eine vom pU durchgeführte, nicht interventionelle, retrospektive Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell NHL mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach mindestens einer vorausgegangenen Therapielinie, in die Patientinnen und Patienten aus klinischen Zentren und Forschungsdatenbanken eingeschlossen wurden. Gemäß statistischem Analyseplan (SAP) zur Studie wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen ein histologisch bestätigtes DLBCL NOS, HGBL mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL oder FL3B vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, inkl. der Behandlung mit einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) aufweisen. Die Erstdiagnose des aggressiven B-Zell NHL musste ab 2003 erfolgt sein. Ziel der Studie NDS-NHL-001 war gemäß Studienprotokoll, klinische Endpunkte bei der oben beschriebenen Patientengruppe in der klinischen, onkologischen Versorgung zu evaluieren. Zudem wird die Möglichkeit beschrieben, die erhobenen Daten für einen Vergleich mit Daten zu nutzen, die in 1-armigen Interventionsstudien erhoben werden. Eine solche Auswertung auf Basis der Studie hat der pU im Rahmen der Zulassung von Lisocabtagen maraleucel der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vorgelegt.

Für die Studie NDS-NHL-001 dienten als Datenquellen klinische Zentren und Forschungsdatenbanken externer Partner (COTA, Flatiron und Guardian Research Network). Insgesamt wurden

in der Studie NDS-NHL-001 1451 Patientinnen und Patienten in die Ausgangskohorte eingeschlossen. Daraus wurde gemäß im SAP beschriebenen Kriterien eine Kohorte für die Auswertungen im Rahmen der Zulassung selektiert. Für die Auswertungen auf Basis der Studie NDS-NHL-001 im Dossier selektiert der pU ausgehend von derselben Ausgangskohorte anhand eines separaten Protokolls CA082-023 mit einem abweichenden Selektionsprozess eine Patientengruppe, die er als angepasste qualifizierende Komparatorkohorte (aQCC-Kohorte) bezeichnet. In diese Kohorte wurden laut pU ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Therapie erhielten, die vom G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als geeigneter Komparator erachtet wird. Darüber hinaus wurde gemäß dem Protokoll CA082-023 für jeden Patienten und jede Patientin die aktuellste Therapielinie berücksichtigt, die einen geeigneten Komparator darstellt.

### *Studie ZUMA-1*

Die Studie ZUMA-1 ist eine 1-armige Phase-1 / 2-Studie zur Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucl, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem DLBCL, PMBCL oder transformiertem follikulären Lymphom (tFL) nach  $\geq 1$  Chemotherapielinie, inklusive einem Anti-CD20-Antikörper und einem Anthrazyklin, eingeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten bzw. ihre Erkrankung mussten entweder

- refraktär gegenüber der letzten Chemotherapie sein oder
- innerhalb von 12 Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation ein Rezidiv erlitten haben oder
- refraktär auf die letzte Salvage-Therapie nach einer autologen Stammzelltransplantation gewesen sein oder auf diese nicht angesprochen haben.

Eine refraktäre Erkrankung gegenüber der letzten Chemotherapie war dabei definiert als progressive Erkrankung oder kein besseres Ansprechen als stabile Erkrankung mit einer Ansprechdauer  $\leq 6$  Monate.

In Phase 1 der Studie ZUMA-1 wurden unterschiedliche Regime einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) mit unterschiedlichen CAR-T-Zell-Dosierungen zur Bestimmung der dosislimitierenden Toxizität getestet. Die Phase 2 der Studie umfasst insgesamt 6 Kohorten, wobei Kohorte 1 und 2 die pivotalen Kohorten der Studie darstellen und für die vorliegende Fragestellung potenziell relevant sind. Die Kohorten 3 bis 6 gehören zum Safety-Management-Teil der Studie und sind nicht relevant, da die Behandlung nicht den Vorgaben gemäß Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucl entspricht.

In den Kohorten 1 und 2 der Studie wurden die Patientinnen und Patienten i. v. 1-malig mit einer Zieldosis von  $2 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht bzw. einer Maximaldosis von  $2 \times 10^8$  lebensfähigen CAR-T-Zellen ab einem Körpergewicht von 100 kg

behandelt. Insgesamt wurden in Phase 2 der Studie ZUMA-1 111 Patientinnen und Patienten abhängig von ihrer Krankheitssubentität in die Kohorte 1 (DLBCL) oder in die Kohorte 2 (PMBCL oder tFL) eingeschlossen. Von diesen erhielten 101 Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Axicabtagen-Ciloleucel-Behandlung.

Im Vorfeld der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel waren in der Studie ZUMA-1, ähnlich wie in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel, Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich. Gemäß Studienplanung gab es zwar keine Vorgabe zur geplanten Dauer zwischen der Leukapherese und der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Aus den Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel (Vorgangsnummer des G-BA 2022-05-15-D-820) geht allerdings hervor, dass die Zeit zwischen der Leukapherese und der Infusion im Median 23 Tage betrug. In dieser Zeit war jedoch im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel in den Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 eine Brückentherapie nicht erlaubt. Des Weiteren war ebenfalls im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel in den Kohorten 1 und 2 gemäß Studienplanung nicht für alle Patientinnen und Patienten vorgesehen, obwohl diese gemäß Fachinformation empfohlen wird. Ebenso wie die Möglichkeit einer Brückentherapie wurde eine entsprechende Vorgabe erst für den Safety-Management-Teil der Studie für die Kohorten 3 bis 6 ergänzt.

### *Studie JULIET*

Die Studie JULIET ist eine 1-armige Phase-2-Studie zur Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach  $\geq 2$  Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, eingeschlossen wurden, die darüber hinaus auf eine autologe Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben, dafür nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten.

Die Patientinnen und Patienten wurden i. v. 1-malig mit einer Zieldosis von  $5 \times 10^8$  lebensfähigen CAR-T-Zellen behandelt, wobei eine Dosierung zwischen  $1 \times 10^8$  bis  $5 \times 10^8$  Zellen erlaubt war. In der Studie JULIET war eine Brückentherapie zwischen Leukapherese und Infusion von Tisagenlecleucel erlaubt. Die Patientinnen und Patienten wurden abhängig von der Produktionsstätte von Tisagenlecleucel entweder in die Hauptkohorte (USA) oder in die Kohorte A (EU) eingeschlossen.

Wie in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel waren im Vorfeld der Behandlung auch in der Studie JULIET Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich. Dabei zeigen sich allerdings deutliche Unterschiede im Ablauf. Zum einen sollte das Screening innerhalb von 4 bis 8 Wochen vor der geplanten Infusion mit Tisagenlecleucel erfolgen. Die Leukapherese sollte entweder im Rahmen des Screenings ebenfalls innerhalb

dieses Zeitraums erfolgen oder es konnte ein sogenanntes historisches, d. h. ein bereits vor den Untersuchungen im Rahmen des Screenings entnommenes Leukaphereseprodukt verwendet werden. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten erfolgte in der Studie JULIET nicht mit der Leukapherese, sondern erst mit der Annahme und Bestätigung der Eignung des Leukaphereseprodukts durch die Produktionsstätte. Aus den Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Tisagenlecleucel (Vorgangsnummer des G-BA 2020-03-15-D-530) geht hervor, dass die Zeit zwischen dem Screening und der Infusion oder dem Studienaustritt mit im Median 112 Tagen auffällig lang war. Darüber hinaus lag auch zwischen Screening und Studieneinschluss eine lange Zeitspanne (im Median 54 Tage). Weitere Aspekte des Ablaufs der Behandlung sind für die Studie JULIET und die Studien zu Lisocabtagen maraleucel weitgehend vergleichbar.

#### *Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien*

In Modul 4 A legt der pU zum einen jeweils separate Auswertungen zum Vergleich der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit einer Teilpopulation der Studie NDS-NHL-001 zu einigen der vom G-BA als geeignet benannten Komparatoren vor. Der pU führt diese Vergleiche einzelner Arme ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben durch und zieht dafür unter anderem confounderadjustierte Vergleiche sowie naive Vergleiche mit den einzelnen Armen seiner Studien und der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 heran. Zum anderen legt der pU jeweils separate Auswertungen zum Vergleich der 1-armigen Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit der Studie ZUMA-1 zu Axicabtagen-Ciloleucel bzw. der Studie JULIET zu Tisagenlecleucel vor. Für das Gesamtüberleben, die ORR und UEs führt der pU auf Basis dieser Studien Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-basierte Vergleiche einzelner Arme ohne Brückenkomparator sowie naive Vergleiche durch.

#### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz***

*Vergleich einzelner Arme auf Basis individueller Patientendaten gegenüber der Studie NDS-NHL-001*

#### *Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 sowie Ähnlichkeit der Populationen fraglich*

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes festgelegt.

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU allerdings nur unzureichende Informationen zu diesen Merkmalen vor. So liegen für einen großen Anteil der Patientinnen und Patienten aus der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 zur Vergleichstherapie keine Informationen zu wichtigen Patientencharakteristika vor, anhand derer der Allgemeinzustand sowie die Therapiesituationen, in denen sich die Patientinnen und Patienten befinden, beurteilt werden könnten. Aufgrund der fehlenden Informationen zum Allgemeinzustand der Patientinnen und

Patienten kann weder die Eignung der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 für eine CAR-T-Zelltherapie noch deren Eignung für andere Therapieoptionen wie eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beurteilt werden. Damit bleibt einerseits unklar, ob die Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite bezüglich der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder andere Therapieoptionen hinreichend vergleichbar sind. Andererseits lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht ableiten, dass für die Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte die bestmögliche patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands umgesetzt wurde.

Darüber hinaus liegen neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie NDS-NHL-001 keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten vor. Somit ist für den vom pU vorgelegten Vergleich auf Basis dieser Studie unabhängig von den bereits beschriebenen Aspekten keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich.

#### *Vergleich einzelner Arme gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel*

Auf Basis der vom pU vorgelegten Vergleiche gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel sind ausschließlich Aussagen zu Patientinnen und Patienten möglich, für die der Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt. Unabhängig davon sind die vom pU vorgelegten Daten zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel für die Nutzenbewertung allerdings nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

#### *Vergleichbarkeit der Studien zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel*

In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel bestehen bezüglich des Studiendesigns insbesondere der Einschlusskriterien (bspw. zum Ansprechen der Erkrankung auf die letzte Vorbehandlung) sowie des Studienablaufs (Möglichkeit einer Brückentherapie) deutliche Unterschiede im Vergleich zur Studie zu Axicabtagen-Ciloleucel, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen infrage stellen.

Die vorliegenden Angaben zu Patientencharakteristika für die Studien zeigen, dass in die Studie ZUMA-1 als Folge der unterschiedlichen Einschlusskriterien ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die entweder kein besseres Ansprechen als stabile Erkrankung auf ihre letzte Chemotherapie oder ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der vorangegangenen autologen Stammzelltransplantation hatten. Demgegenüber hatten etwa 30 % bzw. 16 % der Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel eine Chemotherapie-sensitive Erkrankung und somit ein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung auf ihre letzte Chemotherapie oder ein Rezidiv nach  $\geq 12$  Monaten



nach einer autologen Stammzelltransplantation. Die Patientinnen und Patienten in der Studie ZUMA-1 waren zudem mit circa 85 % häufiger in den fortgeschritteneren Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor als die Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 (etwa 69 %) oder in der Studie TRANSCEND WORLD (etwa 55 %). Außerdem befanden sich die Patientinnen und Patienten in der Studie ZUMA-1 auch tendenziell in einer späteren Therapielinie als in den Studien auf der Interventionsseite.

Im Vorfeld der Behandlung sind sowohl für die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel als auch für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich, die mehrere Wochen in Anspruch nehmen können. Gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem DLBCL und verwandten Entitäten soll Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Anwendung der CAR-T-Zellen in kurativer Intention eine systemische Therapie angeboten werden. In den Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 war eine solche Brückentherapie zwischen Leukapherese und Infusion jedoch im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel nicht erlaubt, und wurde dementsprechend bei keinem der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingesetzt.

Insgesamt wird die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen vor diesem Hintergrund als nicht gegeben eingeschätzt.

#### Vergleichbarkeit der Studien zu Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel

In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel bestehen bezüglich des Ablaufs in den Vorbereitungen vor der Infusion des CAR-T-Zellpräparats deutliche Unterschiede im Vergleich zur Studie zu Tisagenlecleucel, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen infrage stellen.

Zum einen liegen Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts des Studieneinschlusses und somit dem Beginn der Beobachtung vor. In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel erfolgte der Einschluss mit der Leukapherese innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Screening-Untersuchungen und alle Patientinnen und Patienten wurden ab dem Datum der Leukapherese beobachtet. Dagegen erfolgte in der Studie JULIET die Leukapherese entweder im Laufe des Screenings, das innerhalb von 4 bis 8 Wochen vor der geplanten Infusion von Tisagenlecleucel stattfand oder es wurde ein sogenanntes historisches Leukaphereseprodukt verwendet. Die Patientinnen und Patienten wurden erst in die Studie eingeschlossen, nachdem das Leukaphereseprodukt durch die Produktionsstätten angenommen und akzeptiert wurde. Diese Unterschiede im Ablauf der Studie JULIET spiegeln sich auch in den

medianen Zeiten zwischen Screening bzw. Studieneinschluss und Infusion oder Studienaustritt für die Studie JULIET wider.

Zum anderen liegt auf der Vergleichsseite eine stark verlängerte Wartezeit bis zur Therapie vor. In der Studie JULIET war die Zeit zwischen den Screening-Untersuchungen, die auch die Leukapherese umfassten, und der Infusion mit Tisagenlecleucel oder dem Studienaustritt im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel deutlich verlängert (in der Studie JULIET im Median 112 Tage im Gegensatz zu 37 Tagen bzw. 42 Tage in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD). Die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion war in der Studie JULIET damit deutlich länger als die Zeit für Herstellung und Freigabe der CAR-T-Zellen gemäß Fachinformation von Tisagenlecleucel, die im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen beträgt.

Darüber hinaus begann durch den verzögerten Studieneinschluss auch die Beobachtung in der Studie JULIET mit deutlicher Verzögerung in Relation zur Leukapherese. Im Gegensatz dazu wurden die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel unmittelbar im Anschluss an die Leukapherese und damit deutlich früher beobachtet.

Die beschriebenen Unterschiede schlagen sich auch im weiteren Studienverlauf nieder. So ist zu vermuten, dass aufgrund der längeren Wartezeit aus der Studie JULIET mehr Patientinnen und Patienten vor der Infusion der Zellen ausgeschieden sind als aus den Studien zu Lisocabtagen maraleucel, und es dadurch auch deutlich mehr Patientinnen und Patienten mit einer Brückentherapie gab. Dies deutet zum einen auf einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung der Erkrankung auf der Vergleichsseite hin. Zum anderen können durch den häufigeren Einsatz von Brückentherapien möglicherweise auch Nebenwirkungen im Anschluss an die Infusion auf der Vergleichsseite häufiger auftreten als auf der Interventionsseite. Aufgrund des unterschiedlichen Zeitpunkts des Studieneinschlusses auf Interventions- und Vergleichsseite könnten sich darüber hinaus auch Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte aufgrund einer verkürzten Beobachtung für die Vergleichstherapie ergeben.

Insgesamt wird die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen vor diesem Hintergrund als nicht gegeben eingeschätzt.

#### *Fazit*

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien von Lisocabtagen maraleucel mit von ihm als konventionell bezeichneten Therapieoptionen ist dies insbesondere darin begründet, dass die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des

Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßiger Vergleichstherapie auf Basis der unzureichenden Informationen beispielsweise zu Patientencharakteristika nicht beurteilt werden kann. Zudem liegen neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Vergleichsseite keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten vor, sodass eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich ist. Die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel sind insbesondere nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, da aufgrund von Unterschieden in Design und Ablauf der Studien die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen als nicht gegeben eingeschätzt wird.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel.

Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ASHAP, Bendamustin, CEPP, CEOP, DHAP, DHAX, DICEP, dosisadjustiertes EPOCH, ESHAP, GemOx, GDP, Gemcitabin + Vinorelbin, ICE, Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), MEP, MINE, PEPC, alle genannten Therapien jeweils ± Rituximab</li> </ul> <p>sowie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patientinnen und Patienten mit CD30+ DLBCL), Monotherapie Chlorambucil, Monotherapie Etoposid, Monotherapie Pixantron, Gemcitabin + Rituximab, Monotherapie Rituximab, Monotherapie Ibrutinib (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Bestrahlung oder BSC</li> <li>▫ Darüber hinaus wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.</li> </ul> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass für geeignete Patientinnen und Patienten Rituximab im Rahmen der Salvage-Chemotherapie eingesetzt wird (z. B. kein Erhalt von Rituximab in der Vortherapie, keine Refraktärität gegenüber Rituximab, bestehende CD20 Expression des Lymphoms).</p> <p>ASHAP: Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; BSC: Best supportive Care; CD: Cluster of Differentiation; CEPP: Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazine; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; DHAX: Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin; DICEP: Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; ESHAP: Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GCB: Keimzentrums-B-Zell-Typ; GemOx: Gemcitabin, Oxaliplatin; GDP: Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; MEP: Methotrexat, Etoposid, Cisplatin; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PEPC: Prednisolon, Etoposid, Procarbazine, Cyclophosphamid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ASHAP, Bendamustin, CEPP, CEOP, DHAP, DHAX, DICEP, dosisadjustiertes EPOCH, ESHAP, GemOx, GDP, Gemcitabin + Vinorelbin, ICE, Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), MEP, MINE, PEPC, alle genannten Therapien jeweils ± Rituximab</li> </ul> <p>sowie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patientinnen und Patienten mit CD30+ DLBCL), Monotherapie Chlorambucil, Monotherapie Etoposid, Monotherapie Pixantron, Gemcitabin + Rituximab, Monotherapie Rituximab, Monotherapie Ibrutinib (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Bestrahlung oder BSC</li> <li>▫ Darüber hinaus wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.</li> </ul> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass für geeignete Patientinnen und Patienten Rituximab im Rahmen der Salvage-Chemotherapie eingesetzt wird (z. B. kein Erhalt von Rituximab in der Vortherapie, keine Refraktärität gegenüber Rituximab, bestehende CD20 Expression des Lymphoms).</p> <p>ASHAP: Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; BSC: Best supportive Care; CD: Cluster of Differentiation; CEPP: Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazine; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; DHAX: Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin; DICEP: Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; ESHAP: Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GCB: Keimzentrum-B-Zell-Typ; GemOx: Gemcitabin, Oxaliplatin; GDP: Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; MEP: Methotrexat, Etoposid, Cisplatin; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PEPC: Prednisolon, Etoposid, Procarbazine, Cyclophosphamid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom</p>	

Der pU folgt grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der in Tabelle 4 genannten Aspekte sowie zusätzlich nach Möglichkeit unter Einbeziehung einer allogenen Stammzelltransplantation (basierend auf einem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 19.03.2020). Die Therapien, die der pU in seinen Einschlusskriterien als geeignete Komparatoren im Rahmen der patientenindividuellen Therapie benennt, weichen jedoch von denen ab, die gemäß G-BA als geeignet erachtet werden. Beispielsweise bezieht der pU Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht als geeigneten Komparator in seine Bewertung ein. Weiterhin berücksichtigt er weder Bestrahlung noch autologe Stammzelltransplantationen.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung der vom G-BA als geeignet erachteten Komparatoren.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Lisocabtagen maraleucel (Stand zum 01.06.2022)
- bibliografische Recherche zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 01.06.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 01.06.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 15.07.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.06.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.06.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.07.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 08.09.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum direkten Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich einschließt, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und identifiziert neben 2 nicht kontrollierten Studien auf Interventionsseite, 3 Studien auf Vergleichsseite aus denen er jeweils einzelne Arme heranzieht.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools des pU wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zu Lisocabtagen maraleucel identifiziert. Die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht überprüft. Im Dossier liegen jedoch bereits Hinweise darauf vor, dass der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen auf der Vergleichsseite potenziell unvollständig ist.

In Abschnitt 4.3.2.4.1.2 in Modul 4 A des Dossiers gibt der pU an, dass er im Rahmen seiner bibliografischen Recherche nach weiteren Untersuchungen für indirekte Vergleiche 29 Publikationen zu 20 potenziell relevanten Studien identifiziert habe. Dabei handele es sich unter anderem um Publikationen zu den Studien ZUMA-1 [4] und JULIET [5], welche der pU für die Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien einschließt (siehe Abschnitt I 3.1). Darüber hinaus seien laut pU 16 von ihm als „Real-World“-Studien bezeichnete Untersuchungen zu unterschiedlichen Interventionen identifiziert worden; darunter 5 zu Axicabtagen-Ciloleucel, 2 zu Tisagenlecleucel, 3 zu Axicabtagen-Ciloleucel + Tisagenlecleucel, 2 zu allogener Stammzelltransplantation, 2 zu Polatuzumab Vedotin, 1 zu Polatuzumab Vedotin + Axicabtagen-Ciloleucel / Tisagenlecleucel und 1 zu Pixantron. Unabhängig von der Frage, ob diese Studien zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer patientenindividuellen Therapie geeignet sind, macht der pU keine Angaben, warum er diese Studien nicht weiter betrachtet. So schließt er selbst bspw. die Studie ZUMA-1 zum Vergleich gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und die Studie JULIET zum Vergleich gegenüber Tisagenlecleucel ein, macht aber keine Angaben zu den weiteren von ihm identifizierten Studien zu Axicabtagen-Ciloleucel und / oder Tisagenlecleucel. Der pU legt im Dossier weder eine Begründung vor, warum er die zusätzlich identifizierten, potenziell für seine Vergleiche relevanten Studien nicht weiter berücksichtigt, noch Referenzen zu den Studien. Auf Basis der verfügbaren Angaben lässt sich daher nicht überprüfen, ob eine Unvollständigkeit des Studienpools vorliegt. Der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit potenziell unvollständig.

Ungeachtet der potenziellen Unvollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### **I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz**

Zu Lisocabtagen maraleucel schließt der pU die 1-armige, ursprünglich für Phase 1 angelegte Studie TRANSCEND-NHL-001 [6,7] und die 1-armige Phase-2-Studie TRANSCEND WORLD [8,9] ein. Aus diesen Studien zieht er jeweils eine Teilpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiertem B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) heran, die je nach Studie bestimmte Kriterien bezüglich der Histologie, der Vorbehandlung sowie der verabreichten Dosierung von Lisocabtagen maraleucel erfüllen (Details siehe Abschnitt I 3.1.1).

Zudem zieht der pU Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Für diese Vergleiche identifiziert er aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studien NDS-NHL-001 [10], ZUMA-1 [4] und JULIET [5].



Eine Übersicht der vom pU eingeschlossenen Studien kann Tabelle 8 in I Anhang B entnommen werden.

### **I 3.1.1 Evidenz zu Lisocabtagen maraleucel**

#### **I 3.1.1.1 Studie TRANSCEND-NHL-001**

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 ist eine noch laufende, 1-armige Studie, die 2 Kohorten umfasst: 1 Kohorte in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit DLBCL eingeschlossen wurden und 1 Kohorte zu Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die nicht Gegenstand der vorliegenden Fragestellung sind. Ursprünglich war die Studie als Phase-1-Studie geplant, wurde jedoch für die Zulassung modifiziert, sodass ein nahtloser Übergang in Phase 2 erfolgte. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie erfolgte ab Januar 2016.

In die DLBCL-Kohorte, wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht weiter spezifiziertem (NOS) DLBCL inklusive transformiertem indolentem NHL (iNHL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL) mit Myelocytomatose-Onkogen(MYC)- und B-Zell-Lymphom(BCL)2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL oder FL3B eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung entweder nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines Anthrazyklins und Rituximab (oder eines anderen Anti-Cluster-of-Differentiation[CD]20-Wirkstoffs) oder nach einer autologen Stammzelltransplantation aufweisen.

Die Studie bestand ursprünglich aus einer Dosisfindungs- und einer Dosisexpansionsphase, die durch das Hinzufügen einer Dosiskonfirmationsgruppe zur Evaluierung von Wirksamkeit und Sicherheit mit dem Ziel der Zulassung modifiziert wurde. Die Patientinnen und Patienten wurden für die Dosisfindung, die Dosisexpansion und die Dosiskonfirmation unterschiedlichen Gruppen zugeteilt, in denen sie je nach Zuteilung i. v. mit 1-mal  $50 \times 10^6$ , 2-mal  $50 \times 10^6$ , 1-mal  $100 \times 10^6$  oder 1-mal  $150 \times 10^6$  lebensfähigen chimärer-Antigenrezeptor(CAR)-T-Zellen behandelt wurden.

Im Vorfeld der Behandlung waren in der Studie Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich. Details zum Ablauf der Studie TRANSCEND-NHL-001 sind in Abbildung 1 in I Anhang C schematisch dargestellt. In der Vorbehandlungsphase erfolgte gemäß Studienplanung nach den Untersuchungen zum Screening baldmöglichst, jedoch spätestens innerhalb von 2 Wochen nach Studieneinschluss, die Leukapherese zur Entnahme der peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) für die Herstellung von Lisocabtagen maraleucel. Gemäß Studienplanung sollte die Leukapherese innerhalb von 4 Wochen vor der Infusion mit Lisocabtagen maraleucel erfolgen. Tatsächlich betrug die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion gemäß Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers für die von ihm herangezogene Teilpopulation der Studie zum Datenschnitt vom

04.01.2021 im Median 37 Tage. Innerhalb dieses Zeitraums konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) in Form einer niedrig-dosierten Chemotherapie oder einer lokalen Bestrahlung bekommen, welche  $\geq 7$  Tage vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) abgeschlossen sein musste. Die LDC sollte 2 bis 7 Tage vor der geplanten Infusion mit Lisocabtagen maraleucel erfolgen und bestand aus Cyclophosphamid  $300 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche(KOF)/Tag und Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  KOF/Tag, jeweils i. v. über 3 Tage verabreicht. Eine Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel sollte nicht erfolgen, falls Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des klinischen Zustands im Vergleich zum beim Studieneinschluss festgestellten Zustand aufwiesen und dies nach Einschätzung des behandelnden Arztes oder der behandelnden Ärztin mit einem erhöhten Risiko für UEs einherging. In die DLBCL-Kohorte der Studie wurden insgesamt 345 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Von diesen erhielten 270 eine der in der Studie untersuchten Dosierungen von Lisocabtagen maraleucel.

Nach der letzten Infusion von Lisocabtagen maraleucel wurden die Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten nachbeobachtet. Im Anschluss an die Nachbeobachtung oder bei frühzeitigem Studienaustritt hatten alle mit Lisocabtagen maraleucel behandelten Patientinnen und Patienten die Möglichkeit, an der Studie GC-LTFU-001 [11] zur Langzeit-Nachbeobachtung für bis zu 15 Jahre nach der letzten Infusion teilzunehmen.

Primäre Endpunkte der Studie waren die Gesamtansprechrate (ORR), die Wahrscheinlichkeit der dosislimitierenden Toxizität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

### ***Datenschnitte und Auswertungspopulationen***

Für die Studie TRANSCEND-NHL-001 liegen laut pU 4 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 12.04.2019 (primärer Datenschnitt)
- Datenschnitt 2: 12.08.2019 (Datenschnitt für die europäische Zulassung)
- Datenschnitt 3: 19.06.2020 (im Laufe des Zulassungsverfahrens nachgereichter Datenschnitt)
- Datenschnitt 4: 04.01.2021 (im Laufe des Zulassungsverfahrens nachgereichter Datenschnitt)

Der pU legt im Dossier Auswertungen zu Patientinnen und Patienten der DLBCL-Kohorte vor, die für eine 1-malige Infusion von  $50 \times 10^6$  oder  $100 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-T-Zellen vorgesehen waren. Dies entspricht dem Bereich der Zieldosis gemäß Fachinformation von  $44$  bis  $120 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-T-Zellen [12]. Der pU berücksichtigt für seine Bewertung für die Studie TRANSCEND-NHL-001 sowohl Auswertungen zum 2. Datenschnitt vom 12.08.2019

als auch Auswertungen zum aktuellsten Datenschnitt vom 04.01.2021. Zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnitts waren 291 Patientinnen und Patienten der DLBCL-Kohorte einer Leukapherese unterzogen worden und für die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel im Bereich der Zieldosis der Fachinformation vorgesehen. Diese Gruppe bezeichnet der pU im Dossier als Intention-to-treat(ITT)-Population. Tatsächlich erhielten aus dieser Gruppe 223 Patientinnen und Patienten Lisocabtagen maraleucel gemäß Fachinformation [12]. Diese Gruppe bezeichnet der pU in Modul 4 A des Dossiers als behandelte Population.

### ***Vorgelegte Ergebnisse***

In Modul 4 A des Dossiers stellt der pU für die ITT-Population Auswertungen zum Gesamtüberleben, zum Tumorsprechen, zum progressionsfreien Überleben (PFS) und zu UEs für den aktuellsten Datenschnitt vom 04.01.2021 dar. Für weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU ausschließlich Auswertungen zur behandelten Population zum aktuellsten Datenschnitt vor. Für die Vergleiche einzelner Arme berücksichtigt der pU zum Teil Auswertungen auf Basis der ITT-Population zum aktuellsten Datenschnitt, zum Teil zieht er Auswertungen zur behandelten Population bzw. zu früheren Datenschnitten heran (Details siehe Abschnitt I 3.1.3).

#### **I 3.1.1.2 Studie TRANSCEND WORLD**

Die Studie TRANSCEND WORLD ist eine noch laufende, 1-armige Phase-2-Studie zu erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell NHL, die insgesamt 7 Kohorten mit z. T. vom Anwendungsgebiet abweichenden Indikationen umfasst. Der pU berücksichtigt im Dossier Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 und 3. In diese Kohorten wurden Patientinnen und Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem DLBCL NOS (de novo oder transformiertes FL), HGBL mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie oder FL3B eingeschlossen. In Kohorte 1 wurden Patientinnen und Patienten nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, einschließlich eines Anthrazyklins und Rituximab (oder eines anderen Anti-CD20-Wirkstoffs) eingeschlossen. In Kohorte 3 wurden Patientinnen und Patienten aus Japan eingeschlossen, die die Kriterien für Kohorte 1 erfüllten oder in der Zweitlinie waren. Letzteres traf jedoch nur auf vereinzelte der in Kohorte 3 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu, der Großteil erfüllte die Kriterien für Kohorte 1. In die weiteren Kohorten der Studie TRANSCEND WORLD wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die sich in einer anderen Therapiesituation befanden oder andere Tumorentitäten aufwiesen und damit von der vorliegenden Fragestellung nicht umfasst sind. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Studie erfolgte ab Juni 2018.

Alle Patientinnen und Patienten wurden 1-malig i. v. mit einer Zieldosis von  $100 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-T-Zellen behandelt. Auch in der Studie TRANSCEND WORLD waren im Vorfeld der Behandlung Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-

Zell-Präparats erforderlich. Der Ablauf in der Studie entspricht dabei mit geringer Abweichung dem in der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Details siehe Abbildung 2 in I Anhang C). Die Abweichung im Vergleich zur Studie TRANSCEND-NHL-001 betrifft insbesondere die Leukapherese, die gemäß Studienplanung etwa 5 Wochen vor der Infusion mit Lisocabtagen maraleucel erfolgen sollte. Tatsächlich betrug die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion gemäß Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers für die von ihm herangezogene Teilpopulation der Studie zum Datenschnitt vom 04.01.2021 im Median 42 Tage. Auch in der Studie TRANSCEND WORLD konnten die Patientinnen und Patienten innerhalb dieses Zeitraums wie in der Studie TRANSCEND-NHL-001 eine Brückentherapie erhalten, und die Vorgaben zur LDC stimmten zwischen den 2 Studien ebenfalls überein. Eine Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel sollte zudem ebenfalls analog zur Studie TRANSCEND-NHL-001 nicht erfolgen, falls Patientinnen und Patienten eine Verschlechterung des klinischen Zustands im Vergleich zum beim Studieneinschluss festgestellten Zustand aufwiesen. Insgesamt erhielten in Kohorte 1 und 3 58 Patientinnen und Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, eine Leukapherese (vom pU als ITT-Population bezeichnet). 46 dieser Patientinnen und Patienten erhielten die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel gemäß Fachinformation (vom pU als behandelte Population bezeichnet).

Im Anschluss an die Infusion und die anschließende 2-jährige Nachbeobachtung oder bei frühzeitigem Studienaustritt gab es auch in der Studie TRANSCEND WORLD die Möglichkeit, an der Studie GC-LTFU-001 zur Langzeit-Nachbeobachtung für bis zu 15 Jahre nach der Infusion teilzunehmen.

Primärer Endpunkt der Studie war die ORR, sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### ***Datenschnitte und Auswertungspopulationen***

Für die Studie TRANSCEND WORLD liegen laut pU 4 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1: 22.02.2019 (Interimsanalyse)
- Datenschnitt 2: 13.09.2019 (Datenschnitt für die europäische Zulassung)
- Datenschnitt 3: 19.06.2020 (primäre Analyse)
- Datenschnitt 4: 04.01.2021 (im Laufe des Zulassungsverfahrens nachgereichter Datenschnitt)

Der pU legt im Dossier Auswertungen zu Patientinnen und Patienten aus den Kohorten 1 und 3 vor. Der pU berücksichtigt für seine Bewertung für die Studie TRANSCEND WORLD sowohl Auswertungen zum 3. Datenschnitt vom 19.06.2020 als auch Auswertungen zum 4. Datenschnitt vom 04.01.2021. Zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnitts waren wie oben beschrieben 58 Patientinnen und Patienten Teil der ITT-Population (44 in der Kohorte 1 und

14 in der Kohorte 3). Aus dieser Gruppe erhielten 46 Patientinnen und Patienten (36 in der Kohorte 1 und 10 in der Kohorte 3) Lisocabtagen maraleucel gemäß Fachinformation [12].

### **Vorgelegte Ergebnisse**

In Modul 4 A des Dossiers stellt der pU für die ITT-Population der Studie TRANSCEND WORLD analog zur Studie TRANSCEND-NHL-001 Auswertungen zum Gesamtüberleben, zum Tumoransprechen, zum PFS und zu UEs für den aktuellsten Datenschnitt vom 04.10.2021 dar. Für weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU ausschließlich Auswertungen zur behandelten Population zum aktuellsten Datenschnitt vor. Für die Vergleiche einzelner Arme berücksichtigt der pU zum Teil Auswertungen auf Basis der ITT-Population zum aktuellsten Datenschnitt, zum Teil zieht er Auswertungen zur behandelten Population bzw. zu früheren Datenschnitten heran. Zudem berücksichtigt er zum Teil nur Patientinnen und Patienten aus Kohorte 1 (Details siehe Abschnitt I 3.1.3).

## **I 3.1.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **I 3.1.2.1 Studie NDS-NHL-001**

Die Studie NDS-NHL-001 ist eine vom pU durchgeführte, nicht interventionelle, retrospektive Studie zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit aggressivem B-Zell NHL mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung nach mindestens einer vorausgegangenen Therapielinie, in die Patientinnen und Patienten aus klinischen Zentren und Forschungsdatenbanken eingeschlossen wurden. Gemäß statistischem Analyseplan (SAP) zur Studie [13] wurden Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen ein histologisch bestätigtes DLBCL NOS, HGBL mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL oder FL3B vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach mindestens 2 vorausgegangenen Therapien, inkl. der Behandlung mit einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) aufweisen. Die Erstdiagnose der Erkrankung musste zudem ab 2003 erfolgt sein. Gemäß Studienprotokoll [14] war das Ziel der Studie, klinische Endpunkte bei der oben beschriebenen Patientengruppe in der klinischen, onkologischen Versorgung zu evaluieren. Zudem wird die Möglichkeit beschrieben, die erhobenen Daten für einen Vergleich mit Daten zu nutzen, die in 1-armigen Interventionsstudien erhoben werden. Dabei war die Population gemäß Studienprotokoll leicht abweichend definiert und wurde im SAP angepasst und näher spezifiziert.

Im SAP wird zudem eine Auswertung näher spezifiziert, die der pU im Rahmen der Zulassung von Lisocabtagen maraleucel der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vorgelegt hat [15]. Diese Auswertung bezieht sich auf den Vergleich von Patientinnen und Patienten aus der Studie NDS-NHL-001 mit Patientinnen und Patienten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001. Zu dieser Auswertung wird im SAP ein Selektionsprozess beschrieben, der die Patientengruppe

aus der Studie NDS-NHL-001 für den Vergleich näher spezifiziert. Im Dossier legt der pU den Evidenzbericht für den Vergleich vor [10]. Aus dem Bericht geht hervor, dass für die Studie NDS-NHL-001 als Datenquellen klinische Zentren (2 Zentren mit N = 250 in Nordamerika und 9 Zentren mit N = 399 in Europa) und Forschungsdatenbanken externer Partner dienten. Darüber hinaus wurden Daten aus elektronischen Patientenakten berücksichtigt, die in den Datenbanken COTA (N = 392) und Flatiron (N = 277) sowie im Guardian Research Network (N = 133) zu Patientinnen und Patienten erhoben wurden, deren Behandlung im amerikanischen Versorgungskontext erfolgte. Insgesamt wurden in der Studie NDS-NHL-001 1451 Patientinnen und Patienten in die Ausgangskohorte eingeschlossen. Anschließend werden im Bericht weitere Selektionsschritte beschrieben, die für die Selektion der vom pU als qualifizierende Komparatorkohorte (QCC-Kohorte) bezeichneten Patientengruppe angelegt wurden, die als Basis des Vergleichs mit der Studie TRANSCEND-NHL-001 im Rahmen des Zulassungsverfahrens diente.

Für die Auswertungen auf Basis der Studie NDS-NHL-001 im Dossier wendet der pU ausgehend von derselben Ausgangskohorte (N = 1451) einen abweichenden Selektionsprozess an, den er in einem separaten Protokoll, CA082-023 [16], beschreibt. Durch die abweichenden Selektionskriterien ergibt sich für die Auswertungen im Dossier eine Patientengruppe, die der pU als angepasste qualifizierende Komparatorkohorte (aQCC-Kohorte) bezeichnet. Unterschiede bestehen in der Selektion insbesondere in Hinblick auf die Behandlung, da in diese Kohorte laut pU ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eine Therapie erhielten, die vom G-BA im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie als geeigneter Komparator erachtet wird. Darüber hinaus wurde gemäß dem Protokoll CA082-023 für jeden Patienten und jede Patientin die aktuellste Therapielinie berücksichtigt, die einen geeigneten Komparator darstellt. Demgegenüber wurde in der Studie NDS-NHL-001 für jeden Patienten und jede Patientin die 3. Therapielinie berücksichtigt, unabhängig davon, um welche Therapie es sich handelt.

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

### ***Vorgelegte Ergebnisse***

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zur gemäß CA082-023 selektierten aQCC-Kohorte (N = 182) für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 20.12.2019 vor und berücksichtigt diese für seinen Vergleich einzelner Arme (Details siehe Abschnitt I 3.1.3).

#### **I 3.1.2.2 Studie ZUMA-1**

Die Studie ZUMA-1 ist eine 1-armige Phase-1 / 2-Studie zur Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärem DLBCL, PMBCL oder

transformiertem follikulären Lymphom (tFL) nach  $\geq 1$  Chemotherapielinie, inklusive einem Anti-CD20-Antikörper und einem Anthrazyklin, eingeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten bzw. ihre Erkrankung mussten entweder:

- refraktär gegenüber der letzten Chemotherapie sein oder
- innerhalb von 12 Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation ein Rezidiv erlitten haben oder
- refraktär auf die letzte Salvage-Therapie nach einer autologen Stammzelltransplantation gewesen sein oder auf diese nicht angesprochen haben.

Eine refraktäre Erkrankung gegenüber der letzten Chemotherapie war dabei definiert als progressive Erkrankung oder kein besseres Ansprechen als stabile Erkrankung mit einer Ansprechdauer  $\leq 6$  Monate.

In Phase 1 der Studie ZUMA-1 wurden unterschiedliche LDC-Regime mit unterschiedlichen CAR-T-Zell-Dosierungen zur Bestimmung der dosislimitierenden Toxizität getestet. Die Phase 2 der Studie umfasst insgesamt 6 Kohorten, wobei Kohorte 1 und 2 die pivotalen Kohorten der Studie darstellen und die Kohorten 3 bis 6 im noch laufenden Safety-Management-Teil der Studie in mehreren Protokollamendments ergänzt wurden. Der Safety-Management-Teil der Studie hatte zum Ziel, die Auswirkungen von prophylaktischen Therapien wie beispielsweise Tocilizumab, Levetiracetam oder Kortikosteroiden auf die Toxizität von Axicabtagen-Ciloleucel zu untersuchen. Die Behandlung entsprach in den Kohorten 3 bis 6 dabei jedoch nicht den Vorgaben gemäß Fachinformation von Axicabtagen-Ciloleucel [17]. Damit sind ausschließlich die pivotalen Kohorten 1 und 2 der Studie für die vorliegende Fragestellung potenziell relevant.

In den Kohorten 1 und 2 der Studie wurden die Patientinnen und Patienten i. v. 1-malig mit einer Zieldosis von  $2 \times 10^6$  lebensfähigen CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht bzw. einer Maximaldosis von  $2 \times 10^8$  lebensfähigen CAR-T-Zellen ab einem Körpergewicht von 100 kg behandelt. Insgesamt wurden in Phase 2 der Studie ZUMA-1 111 Patientinnen und Patienten abhängig von ihrer Krankheitssubentität in die Kohorte 1 (DLBCL;  $n = 81$ ) oder in die Kohorte 2 (PMBCL oder tFL;  $n = 30$ ) eingeschlossen. Von diesen erhielten 101 Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Axicabtagen-Ciloleucel-Behandlung (Kohorte 1:  $n = 77$ , Kohorte 2:  $n = 24$ ).

Im Vorfeld der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel waren in der Studie ZUMA-1, ähnlich wie in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel, Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich (Details siehe Abbildung 3 in I Anhang C). Die Screening-Untersuchungen sollten gemäß Studienplanung innerhalb von 28 Tagen vor Studieneinschluss erfolgen und die Leukapherese innerhalb von 5 Tagen nach Feststellung der

Eignung zeitgleich mit dem Einschluss in die Studie. Die Patientinnen und Patienten erhielten 5 Tage vor der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel eine LDC bestehend aus Cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag und Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag jeweils i. v. über 3 Tage. Nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel wurden die Patientinnen und Patienten für mindestens 7 Tage hospitalisiert.

Gemäß Studienplanung gab es keine Vorgabe zur geplanten Dauer zwischen der Leukapherese und der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel. Aus den Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel (Vorgangsnummer des G-BA 2022-05-15-D-820) geht allerdings hervor, dass die Zeit zwischen der Leukapherese und der Infusion im Median 23 Tage betrug [18]. Da die Möglichkeit einer Brückentherapie erst im Safety-Management-Teil der Studie für die Kohorten 3 bis 6 hinzugefügt wurde, war im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel in den pivotalen Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 eine Brückentherapie im Zeitraum zwischen Leukapherese und Infusion der CAR-T-Zellen nicht erlaubt.

Des Weiteren war ebenfalls im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel in den Kohorten 1 und 2 gemäß Studienplanung nicht für alle Patientinnen und Patienten vorgesehen, obwohl diese gemäß Fachinformation empfohlen wird [17]. Ebenso wie die Möglichkeit einer Brückentherapie wurde eine entsprechende Vorgabe erst für den Safety-Management-Teil der Studie für die Kohorten 3 bis 6 ergänzt.

Nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel werden die Patientinnen und Patienten bis zu 15 Jahre nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie war die ORR, sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, PFS und UEs.

### ***Vorgelegte Ergebnisse***

Der pU zieht für die Studie ZUMA-1 in Modul 4 A Ergebnisse der Kohorten 1 und 2 der Phase 2 zum Datenschnitt vom 11.08.2018 heran, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Axicabtagen-Ciloleucel vorgelegt wurden [18-20] und berücksichtigt diese für seinen Vergleich einzelner Arme (Details siehe Abschnitt I 3.1.3). Für die Endpunkte Gesamtüberleben und ORR betrachtet der pU dabei alle in die Kohorten 1 und 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 111), für den Vergleich der UEs alle Patientinnen und Patienten aus diesen Kohorten, die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden (N = 101).

#### **I 3.1.2.3 Studie JULIET**

Die Studie JULIET ist eine 1-armige Phase-2-Studie zur Behandlung mit Tisagenlecleucel, in die erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach



≥ 2 Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, eingeschlossen wurden, die darüber hinaus auf eine autologe Stammzelltransplantation nicht angesprochen haben, dafür nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten.

Die Patientinnen und Patienten wurden i. v. 1-malig mit einer Zieldosis von  $5 \times 10^8$  lebensfähigen CAR-T-Zellen behandelt, wobei eine Dosierung zwischen  $1 \times 10^8$  bis  $5 \times 10^8$  Zellen erlaubt war. Insgesamt wurden 167 Patientinnen und Patienten abhängig von der Produktionsstätte von Tisagenlecleucel entweder in die Hauptkohorte (USA; n = 147) oder in die Kohorte A (EU; n = 20) eingeschlossen. Von diesen erhielten 115 Patientinnen und Patienten tatsächlich eine Tisagenlecleucel-Behandlung (Hauptkohorte: n = 99, Kohorte A: n = 16).

Wie in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel waren im Vorfeld der Behandlung auch in der Studie JULIET Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich (Details siehe Abbildung 4 in I Anhang C). Dabei zeigen sich allerdings deutliche Unterschiede im Ablauf verglichen zu den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD.

Zum einen sollte das Screening innerhalb von 4 bis 8 Wochen vor der geplanten Infusion mit Tisagenlecleucel erfolgen. Die Leukapherese sollte entweder im Rahmen des Screenings ebenfalls innerhalb dieses Zeitraums erfolgen oder es konnte ein sogenanntes historisches, d. h. ein bereits vor den Untersuchungen im Rahmen des Screenings entnommenes Leukaphereseprodukt verwendet werden. Der Einschluss der Patientinnen und Patienten erfolgte in der Studie JULIET nicht mit der Leukapherese, sondern erst mit der Annahme und Bestätigung der Eignung des Leukaphereseprodukts durch die Produktionsstätte. Der pU legt im Dossier für die Studie JULIET keine Angaben zur Zeitspanne zwischen Screening (inkl. Leukapherese) bzw. dem Studieneinschluss und der Infusion der CAR-T-Zellen vor. Aus den Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Tisagenlecleucel (Vorgangsnummer des G-BA 2020-03-15-D-530) geht jedoch hervor, dass die Zeit zwischen dem Screening und der Infusion oder dem Studienaustritt mit im Median 112 Tagen auffällig lang war [21]. Darüber hinaus lag gemäß den Angaben aus diesem Verfahren auch zwischen Screening und Studieneinschluss eine lange Zeitspanne (im Median 54 Tage).

Weitere Aspekte des Ablaufs der Behandlung sind für die Studie JULIET und die Studien zu Lisocabtagen maraleucel weitgehend vergleichbar. So war eine Brückentherapie nach Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes zur Krankheitskontrolle erlaubt. Die LDC sollte bis zu 2 Tage vor der Infusion von Tisagenlecleucel erfolgen und bestand aus Cyclophosphamid  $250 \text{ mg/m}^2$  KOF/Tag und Fludarabin  $25 \text{ mg/m}^2$  KOF/Tag jeweils i. v. über 3 Tage. Bei Patientinnen und Patienten mit einer Resistenz gegenüber Cyclophosphamid konnte auch eine LDC mit Bendamustin  $90 \text{ mg/m}^2$  KOF i. v. für 2 Tage durchgeführt werden. Dies betraf in der Studie JULIET 14 % der Patientinnen und Patienten.

Nach der Infusion von Tisagenlecleucel wurden die Patientinnen und Patienten bis zu 5 Jahre nachbeobachtet. Nach 5 Jahren oder bei frühzeitigem Studienaustritt konnten alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patientinnen und Patienten gemäß Protokoll CCTLO19A2205B [22] zur Langzeitbeobachtung für bis zu 15 Jahre nachbeobachtet werden.

Primärer Endpunkt der Studie war die ORR, sekundäre Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

### ***Vorgelegte Ergebnisse***

Der pU zieht für die Studie JULIET in Modul 4 A Ergebnisse zum Datenschnitt vom 01.07.2019 heran, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Tisagenlecleucel vorgelegt wurden [21] und berücksichtigt diese für seinen Vergleich einzelner Arme (Details siehe Abschnitt I 3.1.3). Für die Endpunkte Gesamtüberleben und ORR betrachtet der pU dabei alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 167), für den Vergleich der UEs alle Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden (N = 115).

### **I 3.1.3 Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien**

Für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU in Modul 4 A unter weitere Untersuchungen verschiedene Auswertungen zu Vergleichen einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Eine Übersicht der vom pU durchgeführten Vergleiche sowie der verwendeten statistischen Modelle zeigt die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 5: Vom pU durchgeführte Vergleiche (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studien	Vom pU zum Vergleich herangezogene Modelle <sup>a</sup>	Datentyp	Endpunkte
<b>Lisocabtagen maraleucel vs. konventionelle Therapieoptionen<sup>b</sup></b>			
TRANSCEND-NHL-001 <sup>c</sup> vs. NDS-NHL-001 (aQCC-Kohorte) <sup>d, e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Gewichtet (IPTW, mit PS-Gewichtung)</b></li> <li>▪ Univariat (naiver Vergleich)</li> <li>▪ Multivariat (mit Adjustierung für Confounder)</li> </ul>	IPD vs. IPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> </ul>
TRANSCEND WORLD <sup>f</sup> vs. NDS-NHL-001 (aQCC Kohorte) <sup>d, e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Univariat (naiver Vergleich)<sup>g</sup></b></li> </ul>	IPD vs. IPD	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> </ul>
<b>Lisocabtagen maraleucel vs. Axicabtagen-Ciloleucel</b>			
TRANSCEND-NHL-001 <sup>h</sup> vs. ZUMA-1 <sup>i</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Gewichtet (MAIC, ESS-Modell<sup>j</sup>, eingeschränkte Auswertungspopulation)<sup>k</sup></b></li> <li>▪ Univariat (naiver Vergleich, eingeschränkte Auswertungspopulation)<sup>k, l</sup></li> <li>▪ Univariat (naiver Vergleich)</li> </ul>	IPD vs. aggregierte Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> <li>▪ ORR</li> <li>▪ UEs<sup>m</sup></li> </ul>
TRANSCEND WORLD <sup>h</sup> vs. ZUMA-1 <sup>i</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Univariat (naiver Vergleich, eingeschränkte Auswertungspopulation)<sup>k, l</sup></b></li> <li>▪ Univariat (naiver Vergleich)</li> </ul>	IPD vs. aggregierte Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> <li>▪ ORR</li> <li>▪ UEs<sup>m</sup></li> </ul>
<b>Lisocabtagen maraleucel vs. Tisagenlecleucel</b>			
TRANSCEND-NHL-001 <sup>h</sup> vs. JULIET <sup>n</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Gewichtet (MAIC, ESS-Modell<sup>j</sup>, eingeschränkte Auswertungspopulation)<sup>o</sup></b></li> <li>▪ Univariat (naiver Vergleich, eingeschränkte Auswertungspopulation)<sup>l, o</sup></li> <li>▪ Univariat (naiver Vergleich)</li> </ul>	IPD vs. aggregierte Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> <li>▪ ORR</li> <li>▪ UEs<sup>m</sup></li> </ul>
TRANSCEND WORLD <sup>h</sup> vs. JULIET <sup>n</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Univariat (naiver Vergleich, eingeschränkte Auswertungspopulation)<sup>l, o</sup></b></li> <li>▪ Univariat (naiver Vergleich)</li> </ul>	IPD vs. aggregierte Daten	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> <li>▪ ORR</li> <li>▪ UEs<sup>m</sup></li> </ul>

Tabelle 5: Vom pU durchgeführte Vergleiche (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studien	Vom pU zum Vergleich herangezogene Modelle <sup>a</sup>	Datentyp	Endpunkte
<p>a. Das vom pU für den jeweiligen Vergleich verwendete statistische Hauptmodell ist <b>fett</b> hervorgehoben. Bei den Modellen handelt es sich um Cox-Proportional-Hazards-Modelle (Gesamtüberleben) bzw. generalisierte Modelle mit geeigneten Linkfunktionen (ORR, UEs). Dargestellt sind ausschließlich Hauptanalysen und ergänzende Analysen. Weitere Sensitivitätsanalysen des pU sind nicht dargestellt.</p> <p>b. Der pU bezeichnet die in der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 verabreichten Therapien als konventionelle Therapieoptionen. Bis auf 3 Patientinnen und Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation inklusive Induktionstherapie erhielten, wurden ausschließlich (Immun-)Chemotherapien eingesetzt.</p> <p>c. Datenschnitt: 12.08.2019</p> <p>d. Datenschnitt: 20.12.2019</p> <p>e. Teilpopulation einer im Rahmen der Studie NDS-NHL-001 zusammengestellten Ausgangskohorte von 1451 Patientinnen und Patienten aus unterschiedlichen Datenbanken nach dem Protokoll CA082-023</p> <p>f. Datenschnitt: 19.06.2020; der pU zieht ausschließlich Kohorte 1 heran</p> <p>g. Gemäß Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers konnte für den Vergleich mit der aQCC Kohorte der Studie NDS-NHL-001 aufgrund der geringen Fallzahl und der zugrunde liegenden methodischen Komplexität (vorgeschaltete multiple Imputation in Kombination mit der Berechnung der Propensity Scores) keine Adjustierung vorgenommen werden, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Nach Angabe des pU wurde aus diesem Grund von ihm nur der naive Vergleich diskutiert.</p> <p>h. Datenschnitt: 04.01.2021</p> <p>i. Datenschnitt: 11.08.2018</p> <p>j. schrittweiser Einschluss von Confoundern, bis die ESS letztmals <math>\geq 20\%</math> ist</p> <p>k. Die Auswertungspopulationen der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD wurden vom pU anhand von Confoundern eingeschränkt. Es wurden Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math>, Brückentherapie, sekundärer Beteiligung des ZNS, vorheriger allogener SZT, Krankheitssubentität FL3B, Kreatinin-Clearance <math>\leq 60</math> ml/min, LVEF <math>&lt; 50\%</math>, ALC <math>&lt; 0,1 \times 10^9/l</math> ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten in allen berücksichtigten Confoundern ausgeschlossen.</p> <p>l. In Modul 4 A des Dossiers werden diese Analysen vom pU als „MAIC ohne Adjustierung“ bezeichnet, es handelt sich jedoch um ungewichtete Modelle.</p> <p>m. Der pU verwendet als Ausgangspopulation für Auswertungen zu UEs aus den Studien TRANSCEND-NHL-001, TRANSCEND WORLD, ZUMA-1 und JULIET die mit CAR-T-Zellen behandelte Population.</p> <p>n. Datenschnitt: 01.07.2019</p> <p>o. Die Auswertungspopulationen der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD wurden vom pU anhand von Confoundern eingeschränkt. Es wurden Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math>, sekundärer Beteiligung des ZNS, vorheriger allogener SZT, Krankheitssubentität PMBCL und FL3B, Kreatinin-Clearance <math>\leq 60</math> ml/min, LVEF <math>&lt; 45\%</math>, ALC <math>&lt; 0,3 \times 10^9/l</math> ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten in allen berücksichtigten Confoundern ausgeschlossen.</p> <p>ALC: absolute Lymphozytenzahl; aQCC: angepasste qualifizierende Komparatorkohorte; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score; ESS: Effective Sample Size; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; IPD: individuelle Patientendaten; IPTW: Inverse Probability of Treatment Weighting; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MAIC: Matching-adjusted indirect Comparison; ORR: Gesamtansprechrate; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PS: Propensity Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem</p>			

Zum einen legt der pU jeweils separate Auswertungen zum Vergleich der Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit einer Teilpopulation der Studie NDS-NHL-001 zu einigen der vom G-BA als geeignet benannten Komparatoren vor. Diese Vergleiche einzelner Arme ohne Brückenkomparator sowie die Selektion der entsprechenden Teilpopulation aus

der Studie NDS-NHL-001 hat der pU in einem separaten Protokoll beschrieben (CA082-023, zur Erläuterung siehe auch Abschnitt I 3.1.2). Der pU führt diese Vergleiche einzelner Arme ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben durch und zieht dafür unter anderem confounderadjustierte Vergleiche sowie naive Vergleiche mit den einzelnen Armen seiner Studien und der aQCC-Kohorte heran.

Zum anderen legt der pU jeweils separate Auswertungen zum Vergleich der 1-armigen Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD mit der Studie ZUMA-1 zu Axicabtagen-Ciloleucel bzw. der Studie JULIET zu Tisagenlecleucel vor. Für das Gesamtüberleben, die ORR und UEs führt der pU auf Basis dieser Studien Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-basierte Vergleiche einzelner Arme ohne Brückenkomparator sowie naive Vergleiche durch.

Details zu den für die verschiedenen Vergleiche jeweils vom pU herangezogenen statistischen Modellen, Datenschnitten und Patientenpopulationen lassen sich Tabelle 5 entnehmen.

### **I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz**

Wie in Abschnitt I 3.1 beschrieben, stellt der pU für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, ORR und Nebenwirkungen aus verschiedenen Studien gegenüber. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund unterschiedlicher Aspekte nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

#### **Vergleich einzelner Arme auf Basis individueller Patientendaten gegenüber der Studie NDS-NHL-001**

##### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 sowie Ähnlichkeit der Populationen fraglich***

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes festgelegt.

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU allerdings nur unzureichende Informationen zu diesen Merkmalen vor. So liegen für einen großen Anteil der Patientinnen und Patienten aus der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 zur Vergleichstherapie keine Informationen zu wichtigen Patientencharakteristika vor, anhand derer der Allgemeinzustand sowie die Therapiesituationen, in denen sich die Patientinnen und Patienten befinden, beurteilt werden könnten. Beispielsweise sind für 41 % der Patientinnen und Patienten keine Informationen zum Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), für 96 % keine

Informationen zum International-Prognostic-Index(IPI)-Score und für 29 % keine Informationen zum Krankheitsstadium nach Ann-Arbor verfügbar. Aufgrund der fehlenden Informationen zum Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten kann weder die Eignung der Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 für eine CAR-T-Zelltherapie noch deren Eignung für andere Therapieoptionen wie eine Hochdosisschemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation beurteilt werden. Damit bleibt einerseits unklar, ob die Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite bezüglich der Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie oder andere Therapieoptionen hinreichend vergleichbar sind. Andererseits lässt sich auf Basis der vorliegenden Informationen nicht ableiten, dass für die Patientinnen und Patienten der aQCC-Kohorte die bestmögliche patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands umgesetzt wurde.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation in der Vortherapie war in der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 mit 10 % zudem gering. Im Vergleich dazu war in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel der Anteil mit ca. 30 % deutlich höher. Dies könnte auch auf eine unterschiedliche Versorgungssituation hinweisen, in der sich die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Beobachtung jeweils befanden. Dafür spricht auch der unterschiedliche Zeitpunkt, ab dem die Beobachtung für die Patientinnen und Patienten beginnen konnte. In die Studien auf Interventionsseite wurden die Patientinnen und Patienten ab dem Jahr 2016 bzw. 2018 eingeschlossen, während auf der Vergleichsseite die retrospektive Beobachtung durch das Einschlusskriterium Erstdiagnose seit 2003 deutlich früher beginnen konnte. Informationen zum Indexdatum und somit dazu, in welchem Zeitraum die Patientinnen und Patienten in der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 tatsächlich beobachtet wurden, legt der pU im Dossier nicht vor. Damit lässt sich nicht einschätzen, inwiefern für die beiden Seiten des Vergleichs ggf. Unterschiede in der Versorgungssituation vorliegen und ob eine autologe Stammzelltransplantation nicht für einen größeren Anteil der Patientinnen und Patienten in der aQCC-Kohorte als patientenindividuelle Therapie vorzuziehen gewesen wäre.

Aus den vorliegenden Angaben zu den in der aQCC-Kohorte eingesetzten Wirkstoffen / Wirkstoffkombinationen geht hervor, dass es sich bei den eingesetzten Therapien, die der pU als konventionell bezeichnet, hauptsächlich um (Immun-)Chemotherapieregime handelt. Therapieoptionen, die im Rahmen des aktuellen deutschen Versorgungskontextes zu erwarten wären, wie z. B. Antikörper-Wirkstoffkonjugate oder CAR-T-Zelltherapien, wurden dagegen kaum oder gar nicht eingesetzt (siehe Tabelle 4-110 in Abschnitt 4.3.2.4.2.1 in Modul 4 A des Dossiers). Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass der pU gegenüber der G-BA-Festlegung teilweise abweichende geeignete Komparatoren für eine patientenindividuelle Therapie betrachtet hat (siehe Kapitel I 2). Darüber hinaus liegen für die Patientinnen und Patienten in der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 unzureichende Informationen zum konkreten Einsatz der Therapieregime vor. Der pU legt im Dossier weder Informationen zur

Dosierung noch zur Behandlungsdauer vor. Damit kann nicht beurteilt werden, ob die Empfehlungen gemäß Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) [23], die für einen Teil der eingesetzten Regime vorliegen, umgesetzt wurden.

Insgesamt kann vor diesem Hintergrund nicht beurteilt werden, ob die patientenindividuelle Therapie für die aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 umgesetzt ist.

#### *Weitere Aspekte zum Vergleich einzelner Arme auf Basis individueller Patientendaten gegenüber der Studie NDS-NHL-001*

Darüber hinaus führen die oben beschriebenen fehlenden Informationen zum Allgemeinzustand sowie zu weiteren Patientencharakteristika wie beispielsweise dem molekularen Subtyp (47 % fehlende Werte) oder der sekundären Beteiligung des Zentralnervensystems (44 % fehlende Werte) dazu, dass vom pU selbst als relevant identifizierte Confounder in den Auswertungen zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Therapien in der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 nicht berücksichtigt werden. Der pU beschreibt zwar, dass er 38 potenzielle, aus seiner Sicht relevante Confounder durch eine systematische Recherche identifiziert habe, allerdings berücksichtigt er für seine Vergleiche solche Confounder nicht, zu denen in den von ihm herangezogenen Studien keine Informationen vorliegen oder für die  $\geq 30$  % der Patientinnen und Patienten fehlende Werte aufweisen. So berücksichtigt der pU beispielsweise für die aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 12 von 29 von ihm als relevant und verfügbar beschriebene Confounder aufgrund eines hohen Anteils an fehlenden Werten nicht. Der pU diskutiert die Nichtberücksichtigung der vom ihm als relevant identifizierten Confounder wie z. B. den ECOG-PS, den IPI-Score oder den molekularen Subtyp nicht und zieht daraus keine Konsequenzen.

Darüber hinaus liegen neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie NDS-NHL-001 keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten vor. Somit ist für den vom pU vorgelegten Vergleich auf Basis dieser Studie unabhängig von den bereits beschriebenen Aspekten keine Nutzen-Schaden-Abwägung möglich.

#### **Vergleich einzelner Arme gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel**

Auf Basis der vom pU vorgelegten Vergleiche gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel sind ausschließlich Aussagen zu Patientinnen und Patienten möglich, für die der Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel eine geeignete patientenindividuelle Therapie darstellt. Unabhängig davon sind die vom pU vorgelegten Daten zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel für die Nutzenbewertung allerdings nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

### ***Vergleichbarkeit der Studien zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel***

Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte Gesamtüberleben, ORR und Nebenwirkungen unter anderem jeweils separate MAIC-basierte und naive Vergleiche von Ergebnissen aus den Studien TRANSCEND-NHL-001 bzw. TRANSCEND WORLD zu Lisocabtagen maraleucel mit der Studie ZUMA-1 zu Axicabtagen-Ciloleucel als weitere CAR-T-Zelltherapie vor. In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel bestehen bezüglich des Studiendesigns insbesondere der Einschlusskriterien sowie des Studienablaufs allerdings deutliche Unterschiede im Vergleich zur Studie zu Axicabtagen-Ciloleucel, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen infrage stellen.

In die Studie ZUMA-1 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung oder mit einem Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation eingeschlossen. Chemotherapie-refraktär war in der Studie ZUMA-1 definiert als progressive Erkrankung oder kein besseres Ansprechen als stabile Erkrankung mit einer Ansprechdauer  $\leq 6$  Monate. Eine Erkrankung galt als rezidiviert, wenn das Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation eintrat oder die Erkrankung refraktär auf die letzte Salvage-Therapie nach einer autologen Stammzelltransplantation war oder auf diese nicht ansprach. In die Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD wurden dagegen jeweils Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung nach einer Chemotherapie eingeschlossen, sowie in die Studie TRANSCEND-NHL-001 zusätzlich auch Patientinnen und Patienten mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung nach autologer Stammzelltransplantation. Der Grad des Ansprechens auf die letzte Therapie sowie die Dauer des Ansprechens waren in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel nicht genau definiert. Abweichend zu der Studie ZUMA-1 war in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel auch der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach der letzten Chemotherapie möglich, deren Erkrankung also auf die letzte Chemotherapie angesprochen hatte.

Tabelle 6 zeigt einige zentrale Charakteristika zur Krankheitsgeschichte der Patientinnen und Patienten, die in die Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD sowie in die Studie ZUMA-1 eingeschlossen wurden.



Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme: Lisocabtagen maraleucel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Studie Charakteristikum Kategorie	TRANSCEND-NHL-001	TRANSCEND WORLD	ZUMA-1
	Lisocabtagen maraleucel	Lisocabtagen maraleucel	Axicabtagen-Ciloleucel
	N <sup>a</sup> = 291	N <sup>a</sup> = 58	N <sup>a</sup> = 111
refraktäre, rezidierte oder Chemotherapie-sensitive Erkrankung, n (%)			
Rezidiv nach autologer SZT <sup>b</sup>	45 (15,5)	k. A.	22 (19,8 <sup>c</sup> )
refraktär auf die letzte Chemotherapie <sup>d</sup> , n (%)	160 (55,0)	k. A.	89 (80,2 <sup>c</sup> )
Chemotherapie-sensitiv <sup>e</sup>	86 (29,6)	9 (15,5)	–
bestes Ansprechen auf die letzte Chemotherapie, n (%)			
stabile Erkrankung	k. A.	k. A.	15 (13,5 <sup>c</sup> )
progressive Erkrankung	k. A.	k. A.	74 (66,7 <sup>c</sup> )
Krankheitsstadium nach Ann Arbor, n (%)			
I oder II	81 (27,8)	26 (44,8 <sup>c</sup> )	17 (15,3)
III oder IV	202 (69,4)	32 (55,2 <sup>c</sup> )	94 (84,7)
fehlend	8 (2,7)	0 (0)	0 (0)
Anzahl vorangegangener systemischer Therapielinien, n (%)			
< 4	194 <sup>c</sup> (66,7 <sup>c</sup> )	45 <sup>c</sup> (77,6 <sup>c</sup> )	64 <sup>c</sup> (57,7 <sup>c</sup> )
≥ 4	97 <sup>c</sup> (33,3 <sup>c</sup> )	13 <sup>c</sup> (22,4 <sup>c</sup> )	47 <sup>c</sup> (42,3 <sup>c</sup> )
<p>a. Anzahl einer Leukapherese unterzogener und somit eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. In den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD galt die Erkrankung als rezidiert, wenn ein Rezidiv &lt; 12 Monate nach einer autologen SZT aufgetreten war. In der Studie ZUMA-1 galt die Erkrankung als rezidiert, wenn ein Rezidiv ≤ 12 Monate nach einer autologen SZT aufgetreten war oder die Erkrankung refraktär auf die letzte Linie einer Salvage-Therapie nach einer autologen SZT war oder auf diese nicht ansprach.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. In den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD war eine refraktäre Erkrankung definiert als stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung als bestes Ansprechen. In der Studie ZUMA-1 war eine refraktäre Erkrankung definiert als progressive Erkrankung oder kein besseres Ansprechen als stabile Erkrankung mit einer Ansprechdauer ≤ 6 Monate.</p> <p>e. In den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD war eine Chemotherapie-sensitive Erkrankung definiert als ein besseres Ansprechen als stabile Erkrankung auf die letzte Chemotherapie oder ein Rezidiv ≥ 12 Monate nach einer autologen SZT.</p> <p>k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SZT: Stammzelltransplantation</p>			

Aus den Angaben geht hervor, dass in die Studie ZUMA-1 als Folge der unterschiedlichen Einschlusskriterien ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die entweder kein besseres Ansprechen als stabile Erkrankung auf ihre letzte Chemotherapie oder ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der vorangegangenen autologen Stammzelltransplantation hatten. Demgegenüber hatten etwa 30 % bzw. 16 % der Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel eine Chemotherapie-sensitive Erkrankung und somit ein besseres Ansprechen als eine stabile Erkrankung auf ihre letzte Chemotherapie oder ein Rezidiv nach  $\geq 12$  Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation. Somit liegen deutliche Unterschiede zwischen den Populationen der Studien zu Lisocabtagen maraleucel und der Studie ZUMA-1 bezüglich des Ansprechens auf die letzte Therapie vor.

Die Patientinnen und Patienten in der Studie ZUMA-1 waren zudem mit circa 85 % häufiger in den fortgeschritteneren Krankheitsstadien III und IV nach Ann Arbor als die Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 (etwa 69 %) oder in der Studie TRANSCEND WORLD (etwa 55 %). Außerdem befanden sich die Patientinnen und Patienten in der Studie ZUMA-1 auch häufiger in einer späteren Therapielinie ( $\geq 4$ ) als in den Studien auf der Interventionsseite.

Eine Behandlung mit CAR-T-Zell-Präparaten kann nicht unmittelbar nach der Entscheidung für eine CAR-T-Zell-Therapie begonnen werden. Im Vorfeld der Behandlung sind sowohl für die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel als auch für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich [12,17]. Diese können mehrere Wochen in Anspruch nehmen. In der vorliegenden Indikation besteht daher ein relevantes Risiko, dass sich der Zustand der Patientinnen und Patienten vor der Anwendung der CAR-T-Zellen verschlechtert. Gemäß S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem DLBCL und verwandten Entitäten soll Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Anwendung der CAR-T-Zellen in kurativer Intention eine systemische Therapie angeboten werden [24]. In den Kohorten 1 und 2 der Studie ZUMA-1 war eine solche Brückentherapie zwischen Leukapherese und Infusion jedoch im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel nicht erlaubt, und wurde dementsprechend bei keinem der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eingesetzt. Dennoch lag zwischen Leukapherese und der Infusion der CAR-T-Zellen in der Studie eine relevante Zeitspanne von im Median 23 Tagen. In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel war eine Brückentherapie dagegen erlaubt und wurde bei 64 % der Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 und bei 83 % der Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSCEND WORLD eingesetzt.

Zusammenfassend ergeben sich aufgrund von Unterschieden im Studiendesign (Einschlusskriterien, Option einer Brückentherapie) deutliche Unterschiede zwischen den betrachteten Patientinnen und Patienten. Zum einen hatten die Patientinnen und Patienten der Studie ZUMA-1 mit Axicabtagen-Ciloleucel ausschließlich eine Chemotherapie-refraktäre oder eine früh rezidierte Erkrankung nach autologer Stammzelltransplantation. Zum anderen befanden sie sich in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium sowie in einer späteren Therapielinie als die Patientinnen und Patienten der Studien zu Lisocabtagen maraleucel. Darüber hinaus gab es in der Studie ZUMA-1 keine Möglichkeit einer Brückentherapie zwischen Leukapherese und Infusion der CAR-T-Zellen, während diese bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel Anwendung fand.

Insgesamt wird die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen vor diesem Hintergrund als nicht gegeben eingeschätzt.

#### ***Vergleichbarkeit der Studien zu Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel***

Wie bereits oben für den Vergleich der Studien zu Lisocabtagen maraleucel mit der Studie ZUMA-1 beschrieben, kann eine Behandlung mit CAR-T-Zell-Präparaten nicht unmittelbar nach der Entscheidung für eine CAR-T-Zell-Therapie begonnen werden, und die Wartezeit bis zur Anwendung der Therapie spielt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine große Rolle. Wie für Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel sind auch für die Behandlung mit Tisagenlecleucel Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung des CAR-T-Zell-Präparats erforderlich [25]. Der pU legt in Modul 4 A für die Endpunkte Gesamtüberleben, ORR und Nebenwirkungen unter anderem jeweils separate MAIC-basierte und naive Vergleiche von Ergebnissen aus den Studien TRANSCEND-NHL-001 bzw. TRANSCEND WORLD zu Lisocabtagen maraleucel mit der Studie JULIET zu Tisagenlecleucel als weitere CAR-T-Zelltherapie vor. In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel bestehen bezüglich des Ablaufs in den Vorbereitungen vor der Infusion des CAR-T-Zellpräparats allerdings deutliche Unterschiede im Vergleich zur Studie zu Tisagenlecleucel, die die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen infrage stellen.

So liegen Unterschiede bezüglich des Zeitpunkts des Studieneinschlusses und somit dem Beginn der Beobachtung vor. In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel erfolgte der Einschluss mit der Leukapherese innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Screening-Untersuchungen und alle Patientinnen und Patienten wurden ab dem Datum der Leukapherese beobachtet. Dagegen erfolgte in der Studie JULIET die Leukapherese entweder im Laufe des Screenings, das innerhalb von 4 bis 8 Wochen vor der geplanten Infusion von Tisagenlecleucel stattfand oder es wurde ein sogenanntes historisches Leukaphereseprodukt

verwendet. Die Patientinnen und Patienten wurden erst in die Studie eingeschlossen, nachdem das Leukaphereseprodukt durch die Produktionsstätten angenommen und akzeptiert wurde.

Diese Unterschiede im Ablauf der Studie JULIET spiegeln sich auch in den medianen Zeiten zwischen Screening bzw. Studieneinschluss und Infusion oder Studienaustritt für die Studie JULIET wider. Wie bereits in Abschnitt I 3.1 beschrieben war die Zeit zwischen den Screening-Untersuchungen, die auch die Leukapherese umfassten, und der Infusion mit Tisagenlecleucel oder dem Studienaustritt für die Studie JULIET im Gegensatz zu den Studien zu Lisocabtagen maraleucel deutlich verlängert (in der Studie JULIET im Median 112 Tage im Gegensatz zu 37 Tagen bzw. 42 Tage in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD). Die Zeit zwischen Leukapherese und Infusion war in der Studie JULIET damit auch deutlich länger als die angegebene Zeit für Herstellung und Freigabe der CAR-T-Zellen gemäß Fachinformation von Tisagenlecleucel [25], die im Allgemeinen 3 bis 4 Wochen beträgt. Somit liegt auf der Vergleichsseite eine – im Gegensatz zu den Vorgaben der Fachinformation – stark verlängerte Wartezeit bis zur Therapie vor. Dies war gemäß Angaben im Bewertungsbericht der EMA für Tisagenlecleucel auf Probleme während der Produktion der CAR-T-Zellen zurückzuführen [26]. Die EMA hat die Verzögerung im Bewertungsbericht im Rahmen der Zulassung kritisch diskutiert, und der pU musste für die Zulassung nachweisen, dass die Produktionsprobleme behoben wurden.

Darüber hinaus erfolgte der Studieneinschluss in der Studie JULIET mit im Median 54 Tagen vor Infusion oder Studienaustritt auch mit deutlicher Verzögerung gegenüber der Leukapherese (im Median 112 Tage vor Infusion oder Studieneintritt). Damit begann auch die Beobachtung in der Studie JULIET mit deutlicher Verzögerung in Relation zur Leukapherese. Im Gegensatz dazu wurden die Patientinnen und Patienten in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel unmittelbar im Anschluss an die Leukapherese und damit deutlich früher beobachtet.

Die beschriebenen Unterschiede schlagen sich auch im weiteren Studienverlauf nieder. So ist zu vermuten, dass aufgrund der längeren Wartezeit aus der Studie JULIET mit 32 % mehr Patientinnen und Patienten vor der Infusion der Zellen ausgeschieden sind als aus den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD (22 bis 24 %). Außerdem benötigten in der Studie JULIET mit 88,6 % deutlich mehr Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie als in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD (63,6 % bzw. 74,1 %). Dies deutet zum einen auf einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten mit Verschlechterung der Erkrankung auf der Vergleichsseite hin. Zum anderen können durch den häufigeren Einsatz von Brückentherapien möglicherweise auch Nebenwirkungen im Anschluss an die Infusion auf der Vergleichsseite häufiger auftreten als auf der Interventionsseite. Aufgrund des unterschiedlichen Zeitpunkts des Studieneinschlusses auf Interventions- und

Vergleichsseite könnten sich darüber hinaus auch Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte aufgrund einer verkürzten Beobachtung für die Vergleichstherapie ergeben.

Insgesamt wird die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen vor diesem Hintergrund als nicht gegeben eingeschätzt.

### ***Weitere Aspekte zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel***

Unabhängig von den oben beschriebenen inhaltlichen Aspekten sind die vom pU vorgelegten MAIC-Analysen zum Vergleich von Ergebnissen zu Lisocabtagen maraleucel mit den Ergebnissen der Studie ZUMA-1 bzw. der Studie JULIET für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Bei nicht randomisierten Vergleichen ohne Brückenkomparator sind für die Confounderadjustierung regelhaft nur solche Verfahren sinnvoll, die im Gegensatz zur MAIC-Analyse unter Verwendung von individuellen Patientendaten durchgeführt werden [27]. Die MAIC-Analyse hingegen berücksichtigt Confounding auf Basis aggregierter Daten. Somit sind Vergleiche, die auf Basis von MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator beruhen, in der Regel nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet.

In den MAIC-Analysen, die der pU für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel vorlegt, wird zudem ein sehr großer Anteil der Patientinnen und Patienten aus den Studien zu Lisocabtagen maraleucel nicht berücksichtigt. Dies ist maßgeblich darauf zurückzuführen, dass der pU für diese Vergleiche aus den Studien zu Lisocabtagen maraleucel nur 36 % bzw. 17 % der Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die keine Brückentherapie erhielten. Diese Patientinnen und Patienten stellen allerdings nur einen geringen Anteil der Studienpopulationen dar. Aus der Studie ZUMA-1 gehen dagegen alle Patientinnen und Patienten in die Analysen ein, somit auch solche, die potenziell eine Brückentherapie benötigt hätten, diese aber aufgrund der Vorgaben der Studie nicht erhielten. Dies trägt neben den oben beschriebenen Aspekten zu den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ebenfalls dazu bei, dass die vorgelegten Analysen zum Vergleich von Axicabtagen-Ciloleucel mit Lisocabtagen maraleucel für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind.

In den vom pU vorgelegten Analysen zeigen sich zudem für die vom pU in Betracht gezogenen Endpunkte bis auf einige spezifische UE-Endpunkte keine Effekte, für die hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Für die spezifischen UE-Endpunkte liegen darüber hinaus jedoch zusätzliche Aspekte vor, die die Vergleichbarkeit infrage stellen. So wurde beispielsweise der Schweregrad des UEs schweres Zytokinfreisetzungssyndrom sowohl in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel als auch in der Studie zu Tisagenlecleucel nicht nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) bestimmt. Laut Angaben im Dossier konnte ein Zytokinfreisetzungssyndrom in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und TRANSCEND WORLD als Grad 3 und damit als schwer eingestuft werden, wenn multiple oder hoch dosierte Vasopressoren eingesetzt werden mussten, wohingegen in der Studie JULIET bereits der Einsatz von niedrigdosierten Vasopressoren zu einer Einstufung als Grad 3 führen konnte. Folglich wurde das schwere Zytokinfreisetzungssyndrom auf der Vergleichsseite mittels einer potenziell breiteren Operationalisierung als auf der Interventionsseite erhoben und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse für Intervention und Vergleichstherapie ist für diesen spezifischen UE-Endpunkt nicht gegeben.

Demgegenüber war die Operationalisierung des Schweregrads des Zytokinfreisetzungssyndroms in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel und der Studie ZUMA-1 weitgehend vergleichbar. Jedoch waren die Maßnahmen zum Umgang mit den aufgetretenen Ereignissen in den Studien zu Lisocabtagen maraleucel deutlich strikter. So war in diesen Studien der Einsatz von Tocilizumab und / oder Dexamethason bereits ab Grad 1 möglich, wenn die Symptome innerhalb von 72 Stunden nach der Infusion der CAR-T-Zellen auftraten. Dagegen war der Einsatz dieser Wirkstoffe in der Studie ZUMA-1 erst ab UEs des Grades 2 und bei gleichzeitigem Vorliegen von extensiven Komorbiditäten oder hohem Alter vorgesehen. Für UEs des Grades 1 war in der Studie ZUMA-1 lediglich eine Behandlung der Symptome mit Antipyretika oder Analgetika vorgesehen. Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigt sich auch im Einsatz der Prämedikation vor der Infusion der CAR-T-Zellen. Gemäß Studienprotokoll war für Kohorte 1 und 2 der Studie ZUMA-1 die regelmäßige Anwendung von Paracetamol und Diphenhydramin als Prämedikation nicht vorgesehen. Aus den Angaben im Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel (Vorgangsnummer des G-BA 2022-05-15-D-820) [18] geht hervor, dass diese Wirkstoffe erhoben über einen Zeitraum von 3 Monaten ab Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel z. T. nur bei der Hälfte der Patientinnen und Patienten zum Einsatz kamen. In den Studien zu Lisocabtagen maraleucel war dagegen eine Prämedikation mit diesen Wirkstoffen gemäß Studienplanung für alle Patientinnen und Patienten vorgesehen. Dieser Unterschied im Einsatz dieser antiemetisch, fiebersenkend und schmerzlindernd wirkenden Arzneimittel als Prämedikation könnte ebenfalls einen Einfluss auf das Auftreten von UEs haben, die im Anschluss an die Verabreichung der CAR-T-Zellen auftreten können. Insgesamt bleibt vor dem Hintergrund der Unterschiede in der Prämedikation und im Umgang mit den aufgetretenen Ereignissen unklar, ob die Ergebnisse zu den spezifischen UEs für Intervention und Vergleichstherapie vergleichbar sind.

Zudem ist, wie bereits in Kapitel I 3 beschrieben, die Vollständigkeit des Studienpools für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel fraglich, da der pU einige Studien zu Axicabtagen-Ciloleucel und / oder Tisagenlecleucel über seine bibliografische Recherche identifiziert, jedoch ohne weitere Erläuterung nicht berücksichtigt.

### **Fazit**

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien von Lisocabtagen maraleucel mit von ihm als konventionell bezeichneten Therapieoptionen ist dies insbesondere darin begründet, dass die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßiger Vergleichstherapie auf Basis der unzureichenden Informationen beispielsweise zu Patientencharakteristika nicht beurteilt werden kann. Zudem liegen neben Ergebnissen zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Vergleichsseite keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten vor, sodass eine Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich ist. Die vom pU vorgelegten Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel sind insbesondere nicht für Aussagen zum Zusatznutzen geeignet, da aufgrund von Unterschieden in Design und Ablauf der Studien die Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten auf Interventions- und Vergleichsseite für die vom pU vorgelegten Auswertungen als nicht gegeben eingeschätzt wird.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.



## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ASHAP, Bendamustin, CEPP, CEOP, DHAP, DHAX, DICEP, dosisadjustiertes EPOCH, ESHAP, GemOx, GDP, Gemcitabin + Vinorelbin, ICE, Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), MEP, MINE, PEPC, alle genannten Therapien jeweils ± Rituximab</li> </ul> <p>sowie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patientinnen und Patienten mit CD30+ DLBCL), Monotherapie Chlorambucil, Monotherapie Etoposid, Monotherapie Pixantron, Gemcitabin + Rituximab, Monotherapie Rituximab, Monotherapie Ibrutinib (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Bestrahlung oder BSC</li> <li>▫ Darüber hinaus wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.</li> </ul> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass für geeignete Patientinnen und Patienten Rituximab im Rahmen der Salvage-Chemotherapie eingesetzt wird (z. B. kein Erhalt von Rituximab in der Vortherapie, keine Refraktärität gegenüber Rituximab, bestehende CD20 Expression des Lymphoms).</p> <p>ASHAP: Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; BSC: Best supportive Care; CD: Cluster of Differentiation; CEPP: Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazine; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; DHAX: Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin; DICEP: Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; ESHAP: Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GCB: Keimzentrum-B-Zell-Typ; GemOx: Gemcitabin, Oxaliplatin; GDP: Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; MEP: Methotrexat, Etoposid, Cisplatin; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PEPC: Prednisolon, Etoposid, Procarbazine, Cyclophosphamid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V zu Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) [online]. 2022 [Zugriff: 29.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9074/2022-12-01\\_AM-RL-XII\\_Lisocabtagen-maraleucel\\_D-867\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9074/2022-12-01_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-867_TrG.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die vorläufige Aussetzung des Verfahrens der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V zu Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) [online]. 2022 [Zugriff: 29.12.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5749/2022-12-01\\_AM-RL-XII\\_Lisocabtagen-maraleucel\\_D-867.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5749/2022-12-01_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-867.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017; 377(26): 2531-2544. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707447>.
5. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2019; 380(1): 45-56. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1804980>.
6. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396(10254): 839-852. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31366-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31366-0).
7. Juno Therapeutics. A phase 1, multicenter, open-label study of JCAR017, CD19-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cells, for relapsed and refractory (r/r) B-cell non-hodgkin lymphoma (NHL); study 017001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2019.
8. Makita S, Yamamoto G, Maruyama D et al. Phase 2 results of lisocabtagene maraleucel in Japanese patients with relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Med 2022. <https://dx.doi.org/10.1002/cam4.4820>.
9. Celgene. A phase 2, single-arm, multi-cohort, multi-center trial to determine the efficacy and safety of JCAR017 in adult subjects with aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma (TRANSCEND WORLD); study JCAR017-BCM-001; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.

10. Celgene. A global, non-interventional, retrospective, multi-center study to generate real-world evidence of treatment outcomes in patients with relapsed/refractory large B-cell lymphoma (third line of therapy and beyond); study NDS-NHL-001; Real-World Evidence Report [unveröffentlicht]. 2020.
11. Celgene. Long-Term Follow-up Protocol for Participants Treated With Gene-Modified T Cells [online]. 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03435796>.
12. Bristol Myers Squibb. BREYANZI 1,1 –  $70 \times 10^6$  Zellen/ml / 1,1 –  $70 \times 10^6$  Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Celgene. A global, non-interventional, retrospective, multicenter study to generate real-world evidence of treatment outcomes in patients with relapsed/refractory large B-Cell lymphoma (third line of therapy and beyond) study NDS-NHL-001; Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 2020.
14. Celgene. A global, non-interventional, retrospective, multi-center study to generate real-world evidence of treatment outcomes in subjects with relapsed/refractory aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma study NDS-NHL-001; Protocol [unveröffentlicht]. 2018.
15. European Medicines Agency. Breyanzi; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 26.08.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/breyanzi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
16. Bristol Myers Squibb. Assessment of comparative effectiveness of Liso-cel in clinical trials versus real-world cohort in subjects with relapsed or refractory aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma after at least two prior therapies for the German Health Technology Assessment (AMNOG) (CA082-023); Observational Study Protocol [unveröffentlicht]. 2022.
17. Gilead. Yescarta [online]. 2022 [Zugriff: 01.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom, nach mind. 2 Vortherapien) [online]. 2022 [Zugriff: 25.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/833/>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2019 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/408/>.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2019 [Zugriff: 23.11.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/406/>.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2020 [Zugriff: 28.10.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/>.
22. Novartis Pharmaceuticals. CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study (PAVO) [online]. 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445222>.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Medikamentöse Tumortherapie [online]. 2022 [Zugriff: 28.09.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/diffuses-grosszellige-b-zell-lymphom-medikamentoes-tumorth-erapie>.
24. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. 2022 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/dlbcl/>.
25. Novartis Pharma. Kymriah 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion [online]. 2022 [Zugriff: 07.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. European Medicines Agency. Kymriah; Assessment report [online]. 2018 [Zugriff: 28.10.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf).
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-43\\_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung\\_Rapid-Report\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
lisocabtagene maraleucel OR JCAR-017

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(lisocabtagene* maraleucel*) OR JCAR-017 OR JCAR017 OR ( JCAR 017)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
lisocabtagene maraleucel OR JCAR-017 OR JCAR017 OR JCAR 017

## I Anhang B Übersicht der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 8: Übersicht der vom pU eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population <sup>a</sup>	Intervention	Beginn der Beobachtung	Zeitraum der Studiendurch- führung	Datenschnitte
<b>Studien mit Lisocabtagen maraleucel</b>						
TRANSCEND- NHL-001	1-armig	Erwachsene mit DLBCL (NOS) <sup>b</sup> , HGBL mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL oder FL3B; mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach $\geq 2$ vorausgegangenen Therapien, inkl. einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) oder nach autologer SZT <sup>c</sup>	Lisocabtagen maraleucel	Zeitpunkt der Leukapherese	01/2016– laufend	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 12.04.2019</li> <li>▪ 12.08.2019<sup>d</sup></li> <li>▪ 19.06.2020</li> <li>▪ 04.01.2021<sup>e</sup></li> </ul>
TRANSCEND WORLD	1-armig	Erwachsene mit DLBCL (NOS) <sup>b</sup> , HGBL mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie oder FL3B; mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach $\geq 2$ vorausgegangenen Therapien, inkl. einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) <sup>f</sup>	Lisocabtagen maraleucel	Zeitpunkt der Leukapherese	06/2018– laufend	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 22.02.2019</li> <li>▪ 13.09.2019</li> <li>▪ 19.06.2020<sup>d</sup></li> <li>▪ 04.01.2021<sup>e</sup></li> </ul>
<b>Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>						
NDS-NHL- 001 <sup>g</sup>	retrospektive Analyse von Patienten- daten	Erwachsene mit DLBCL (NOS), HGBL mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL oder FL3B; mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach $\geq 2$ vorausgegangenen Therapie, inkl. der Behandlung mit einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff); Erstdiagnose ab 2003 <sup>h</sup>	mehrere <sup>i</sup>	Zeitpunkt des Beginns der letzten dokumentierten G-BA-konformen Therapieoption (mindestens 3. Therapielinie)	k. A. (Erstdiagnose ab 01/2003)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20.12.2019</li> </ul>
ZUMA-1	1-armig	Erwachsene mit DLBCL, PMBCL oder tFL; mit refraktärer Erkrankung <sup>j</sup> nach $\geq 1$ vorausgegangenen Therapie, inkl. einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) <sup>k</sup>	Axicabtagen- Ciloleucel <sup>l</sup>	Zeitpunkt der Leukapherese	03/2015– laufend	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 11.08.2018<sup>m</sup></li> </ul>
JULIET	1-armig	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach $\geq 2$ Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, die auf eine autologe SZT nicht angesprochen haben, dafür nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten <sup>n</sup>	Tisagen- lecleucel <sup>o</sup>	Zeitpunkt, zu dem das Leukapherese-Produkt von der Fertigungsstätte angenommen und akzeptiert wurde	07/2015– laufend	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 01.07.2019<sup>p</sup></li> </ul>

Tabelle 8: Übersicht der vom pU eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

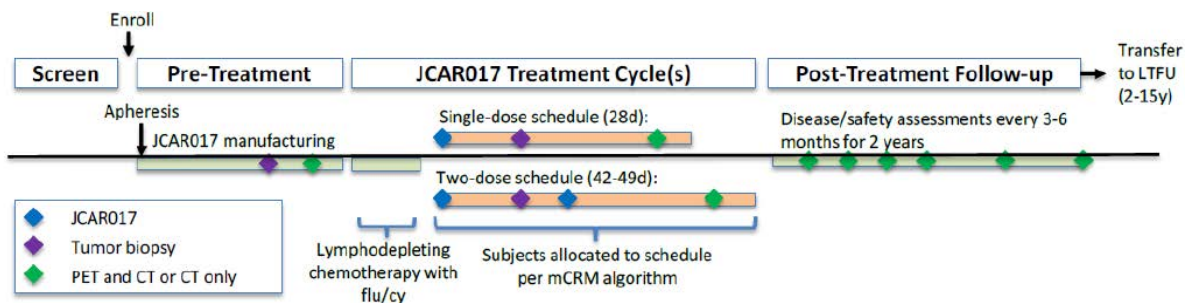
Studie	Studien- design	Population <sup>a</sup>	Intervention	Beginn der Beobachtung	Zeitraum der Studiendurch- führung	Datenschnitte
<p>a. Dargestellt ist jeweils die (Teil-)Population, für die der pU in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen vorlegt.</p> <p>b. inklusive transformiertem indolentem NHL</p> <p>c. Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen zu einer Teilpopulation von Patientinnen und Patienten aus der DLBCL-Kohorte der Studie vor, die einer Leukapherese unterzogen wurden und für die eine Therapie mit einer Zieldosis von <math>50 \times 10^6</math> lebensfähigen CAR-T-Zellen oder <math>100 \times 10^6</math> lebensfähigen CAR-T-Zellen, jeweils bei 1-maliger Infusion, vorgesehen war. Zusätzlich gab es in der Studie eine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom, die nicht Gegenstand der vorliegenden Fragestellung sind.</p> <p>d. für den Vergleich mit der aQCC-Kohorte der Studie NDS-NHL-001 berücksichtigter Datenschnitt</p> <p>e. für den Vergleich mit der Studie JULIET berücksichtigter Datenschnitt</p> <p>f. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu Patientinnen und Patienten aus der Kohorte 1 (Europa; N = 44) und der Kohorte 3 (Japan; N = 14) vor, die einer Leukapherese unterzogen wurden und für die eine Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel vorgesehen war. Für den Vergleich nach CA082-023 zieht der pU nur die Kohorte 1 heran.</p> <p>g. retrospektive Studie des pU, die im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu Lisocabtagen maraleucel vorgelegt wurde; als Datenquellen dienten Studienzentren in Nordamerika und Europa, sowie elektronische Patientenakten aus verschiedenen Datenbanken (Flatiron, Guardian Research Network, COTA)</p> <p>h. Im Rahmen des SAP zur Studie NDS-NHL-001 festgelegte Population. Gemäß Studienprotokoll war geplant Patientinnen und Patienten rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach <math>\geq 1</math> vorausgegangenen Therapie, inkl. der Behandlung mit einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) oder nach autologer SZT einzuschließen. Außerdem war nicht vorgesehen Patientinnen und Patienten mit PMBCL zu berücksichtigen.</p> <p>i. Für das Dossier selektiert der pU im Rahmen des Protokolls CA082-023 aus der Ausgangspopulation der Studie NDS-NHL-001 eine Teilpopulation (aQCC-Kohorte) aus Patientinnen und Patienten, die nach Angabe des pU in ihrer aktuellsten Therapie nach der Zweitlinie mit einer der vom G-BA vorgegebenen Therapieoptionen behandelt wurden. Dabei weichen die Therapieoptionen z. T. von denjenigen gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab (siehe auch Kapitel I 2). In der aQCC-Kohorte wurden bis auf 3 Patientinnen und Patienten, die eine allogene Stammzelltransplantation bekamen, alle mit einer (Immun-)Chemotherapie behandelt (siehe auch Abschnitt I 3.2).</p> <p>j. Die Patientinnen und Patienten mussten entweder eine Chemotherapie-refraktäre Erkrankung oder ein Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach einer autologen Stammzelltransplantation aufweisen bzw. ihre Erkrankung musste refraktär auf die letzte Salvage-Therapie nach einer autologen Stammzelltransplantation gewesen sein oder auf diese nicht angesprochen haben.</p> <p>k. 111 Patientinnen und Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 101 Patientinnen und Patienten wurden mit Axicabtagen-Ciloleucel i. v. behandelt.</p> <p>l. Alle Patientinnen und Patienten wurden mit einer Zieldosis von 1-mal <math>2 \times 10^6</math> lebensfähigen CAR-T-Zellen/kg KG bzw. maximal mit <math>2 \times 10^8</math> lebensfähigen CAR-T-Zellen bei einem KG <math>\geq 100</math> kg behandelt.</p> <p>m. Der pU zieht Auswertungen zu diesem Datenschnitt heran, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Axicabtagen-Ciloleucel [18] vorgelegt wurden.</p> <p>n. Umfasst 167 Patientinnen und Patienten, die durch Annahme des Leukaphereseprodukts durch die Produktionsstätte in die Studie eingeschlossen wurden. 115 Patientinnen und Patienten wurden mit Tisagenlecleucel i. v. behandelt.</p> <p>o. Alle Patientinnen und Patienten wurden mit einer Zieldosis von 1-mal 1 bis <math>5 \times 10^8</math> lebensfähigen CAR-T-Zellen behandelt.</p> <p>p. Der pU zieht Auswertungen zu diesem Datenschnitt heran, die im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Tisagenlecleucel [21] vorgelegt wurden.</p>						

Tabelle 8: Übersicht der vom pU eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population <sup>a</sup>	Intervention	Beginn der Beobachtung	Zeitraum der Studiendurch- führung	Datenschnitte
<p>aQCC: angepasste qualifizierende Komparatorkohorte; BCL: B-Zell-Lymphom; CD: Cluster of Differentiation; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; IPD: individuelle Patientendaten; ITT: Intention to treat; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; MYC: Myelocytomatose-Onkogen; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NOS: nicht weiter spezifiziert; ORR: Gesamtansprechrage; PMBCL: primär mediastinales B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: statistischer Analyseplan; SZT: Stammzelltransplantation; tFL: transformiertes folliculäres Lymphom</p>						

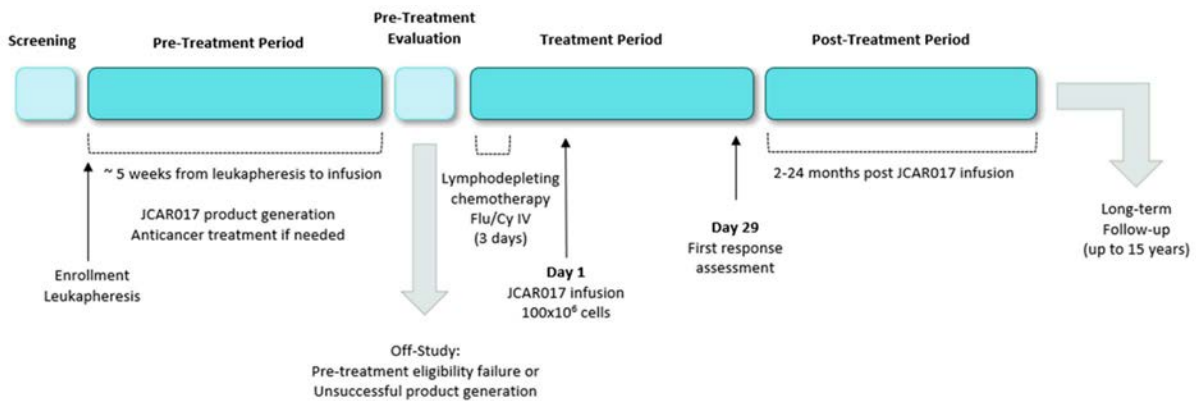


## I Anhang C Ablauf der Studien TRANSCEND-NHL-001, TRANSCEND WORLD, ZUMA-1 und JULIET



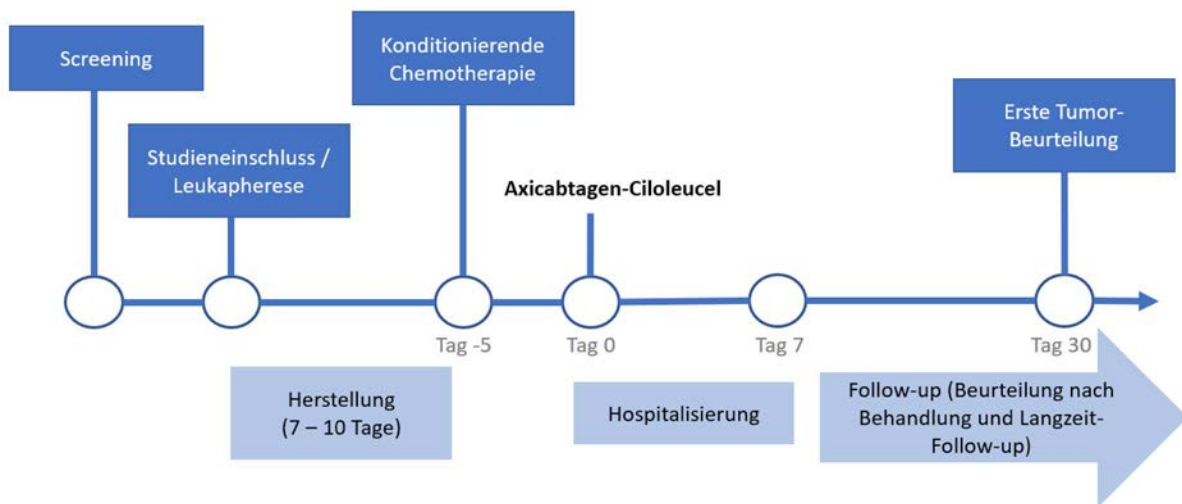
CT: Computertomografie; d: Tage; flu/cy: Fludarabin/Cyclophosphamid; LTFU: Long-term Follow-up; JCAR017: Lisocabtagen maraleucel; mCRM: modifizierte Methode der kontinuierlichen Neubewertung; PET: Positronenemissionstomografie; y: Jahre

Abbildung 1: Studienschema der Studie TRANSCEND-NHL-001



Flu/Cy: Fludarabin/Cyclophosphamid; IV: intravenös; JCAR017: Lisocabtagen maraleucel

Abbildung 2: Studienschema der Studie TRANSCEND WORLD

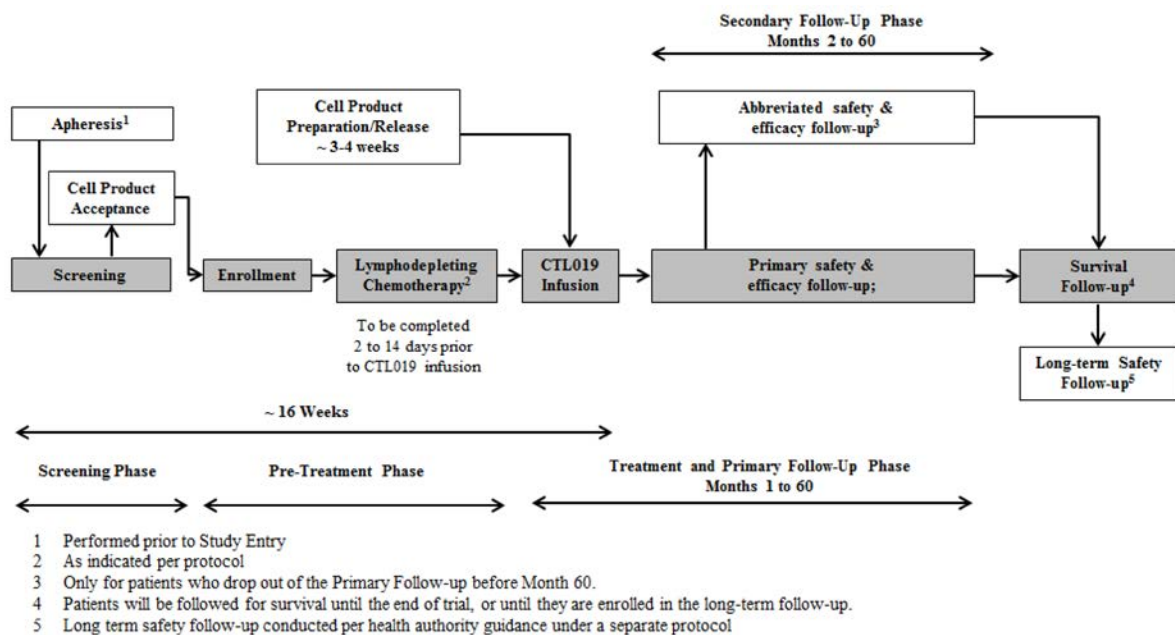


**Screening:** innerhalb von 28 Tagen vor Einschluss;

**Studieneinschluss / Leukapherese:** innerhalb von etwa 5 Tagen nach Erfüllung der Einschlusskriterien

**konditionierende Chemotherapie (LDC):** An den Tagen 5, 4 und 3 vor der Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucl

Abbildung 3: Studienschema der Studie ZUMA-1 [19]



CTL019: Tisagenlecleucl

Abbildung 4: Studienschema der Studie JULIET [21]

## **I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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  $100 \times 10^6$  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  $300 \text{ mg/m}^2$  /Tag und Fludarabin  $30 \text{ mg/m}^2$  /Tag, wird über drei Tage intravenös verabreicht. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid.*

*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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.17
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.17
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.26</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.27</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.17
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.23

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in  
der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... II.7



## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
BSC	Best supportive Care
CEOP	Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison
CORAL	Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis-related Group
FL3B	follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBCL) und das folliculäre Lymphom Grad 3B (FL3B) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Lisocabtagen maraleucel charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation als Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].

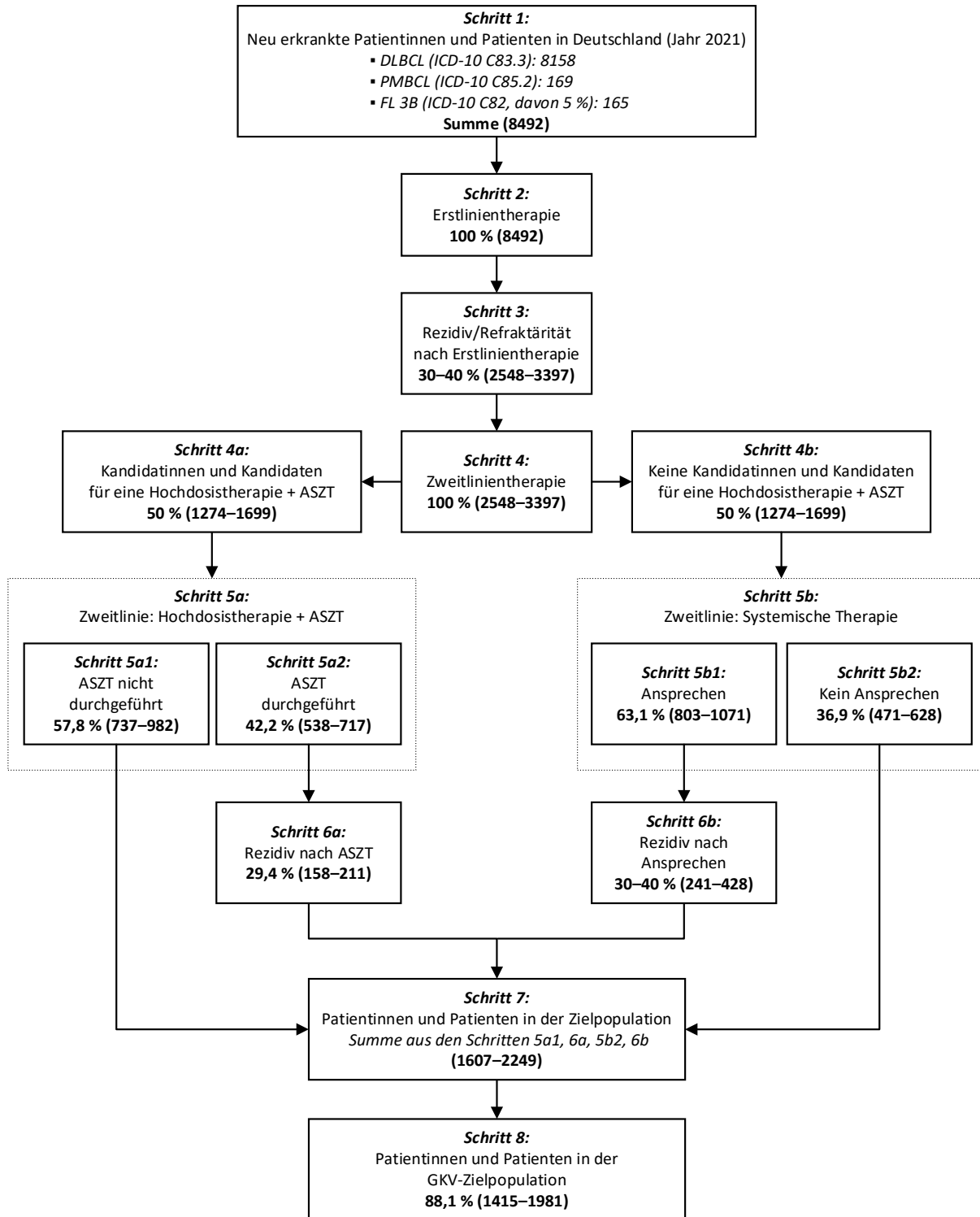
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an Therapieoptionen mit kurativem Potenzial und einer im Vergleich zu den verfügbaren Optionen besseren Verträglichkeit (insbesondere hinsichtlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Toxizität), die in einer breiten Patientenpopulation eingesetzt werden können – unabhängig davon, ob für die Patientinnen und Patienten eine Stammzelltransplantation infrage kommt.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten am Ende des jeweiligen Schritts in Klammern  
 ASZT: autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit DLBCL, PMBCL oder FL3B**

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL, PMBCL und FL3B im Jahr 2021 in Deutschland.

Dafür stützt er sich auf die Fallzahlen der Neuerkrankungen der Codierungen C83.3 (DLBCL), C85.2 (mediastinales [thymisches] großzelliges B-Zell-Lymphom) und C82 (follikuläres Lymphom) gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Diagnosejahre 2012 bis 2017, die ihm das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut auf Anfrage zur Verfügung gestellt hat [2]. Der pU ermittelt mittlere jährliche Steigerungsraten für diese Fallzahlen (DLBCL: 5,06 %, PMBCL: 9,18 %, follikuläres Lymphom: 1,14 %). Auf deren Grundlage berechnet er – ausgehend von den Fallzahlen im Jahr 2017 – Fallzahlen für das Jahr 2021 (8158 Neuerkrankungen an DLBCL, 169 Neuerkrankungen an PMBCL, 3300 Neuerkrankungen am follikulären Lymphom).

Basierend auf einer Auswertung von 462 neu diagnostizierten Fällen mit follikulärem Lymphom aus den Jahren 1994 bis 2004 aus 2 Kliniken in Schweden und Norwegen [3] geht der pU von einem Anteil des FL3B an sämtlichen follikulären Lymphomen in Höhe von 5 % aus. Durch Multiplikation mit der zuvor berechneten Fallzahl aller follikulären Lymphome berechnet der pU 165 Fälle mit FL3B.

In Summe geht der pU von 8492 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL, PMBCL oder FL3B aus.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten**

Der pU nimmt an, dass sämtliche Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv / Refraktärität nach Erstlinientherapie**

Auf Grundlage verschiedener Quellen geht der pU davon aus, dass 30 % bis 40 % ein Rezidiv oder einen Progress nach einer Rituximab-haltigen Erstlinientherapie erleiden [4,5] bzw. 60 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 nach einem Rituximab-haltigen Regime geheilt sind [6-12].

Der pU überträgt die Anteilsspanne auf die Anzahl aus Schritt 2. Daraus resultiert eine Anzahl von 2548 bis 3397 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung nach der Erstlinientherapie.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten**

Ab Schritt 4 bildet der pU den Therapieverlauf in der Zweitlinientherapie ab. Er geht zunächst davon aus, dass sämtliche Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder Progress nach einer

Erstlinientherapie (Schritt 3) für eine Zweitlinientherapie infrage kommen. Im Anschluss unterteilt der pU die Patientinnen und Patienten danach, ob sie Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation (ASZT) sind.

#### ***Schritt 4a: Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie + ASZT***

Der pU nimmt an, dass für 50 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 eine Hochdosistherapie und ASZT infrage kommen. Für diese Angabe stützt er sich auf die Publikationen Friedberg (2011) [12] und Gisselbrecht et al. (2018) [10]. Friedberg (2011) zufolge sind von den Patientinnen und Patienten mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung nach der Erstlinientherapie wahrscheinlich mindestens die Hälfte keine Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie und ASZT aufgrund fortgeschrittenen Alters, vorliegender Komorbiditäten, sozialer Aspekte und dem Versorgungszugang oder individueller Entscheidungen [12]. Gisselbrecht et al. sprechen von einem substantziellen Anteil von Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie und ASZT nicht infrage kommen [10]. Als Grund dafür wird neben fortgeschrittenem Alter, Komorbiditäten und der Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten auch noch auf die Möglichkeit einer refraktären Erkrankung in der Zweitlinientherapie hingewiesen. An anderer Stelle findet sich in der Publikation auch die Aussage, dass 50 % der rezidierten Patientinnen und Patienten für eine ASZT infrage kommen [10].

Auf Grundlage der Anzahl aus Schritt 4 entspricht der veranschlagte Anteil von 50 % einer Anzahl von 1274 bis 1699 Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie und ASZT.

#### ***Schritt 4b: Keine Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie + ASZT***

Im Umkehrschluss zu Schritt 4a kommen nach Angabe des pU für 50 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 eine Hochdosistherapie und ASZT nicht infrage. Demnach berechnet der pU, wie in Schritt 4a, eine Anzahl von 1274 bis 1699 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 5a: Zweitlinie mit Hochdosistherapie + ASZT**

##### ***Schritt 5a1: Patientinnen und Patienten, bei denen keine ASZT durchgeführt wird***

Der pU beschreibt, dass bei einem Teil der Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie und ASZT infrage kommen, letztendlich doch keine ASZT durchgeführt wird. Mögliche Gründe dafür sind dem pU zufolge ein fehlendes Ansprechen auf die Induktionstherapie, Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität, eine unzureichende Stammzellmobilisierung, eine Progression oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Um den Anteil dieser Patientengruppe zu quantifizieren, zieht der pU 4 Studien heran [13-16], in denen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Typen refraktärer bzw. rezidivierender, aggressiver Lymphome (insbesondere DLBCL) unterschiedliche

Salvagetherapien (Chemotherapien bzw. Chemoimmuntherapien) und ggf. eine Hochdosistherapie und ASZT erhielten. Der pU summiert über die 4 Studien

- einerseits Teilnehmerzahlen der Salvage-Therapien (619 [15], 224 [16], 481 [14] und 445 [13], in Summe 1769) und
- andererseits die Anzahlen derjenigen, die eine ASZT erhalten haben (307 [15], 28 [16], 255 [14] und 157 [13], in Summe 747).

Auf dieser Grundlage berechnet der pU, dass bei einem Anteil von 42,2 % (=  $747 \div 1769$ ) letztlich eine ASZT durchgeführt wird.

Im Umkehrschluss nimmt der pU an, dass bei 57,8 % hingegen keine ASZT stattfindet. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit der Anzahl aus Schritt 4a und berechnet so eine Spanne von 737 bis 982 Patientinnen und Patienten, bei denen keine ASZT durchgeführt wird.

#### ***Schritt 5a2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine ASZT durchgeführt wird***

Wie in Schritt 5a1 beschrieben wurde, nimmt der pU an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen letztlich eine ASZT stattfindet, 42,2 % beträgt. Unter Anwendung dieses Anteilswertes berechnet der pU ausgehend von der Patientenzahl aus Schritt 4 eine Anzahl von 538 bis 717 Patientinnen und Patienten, die eine Hochdosistherapie und ASZT erhalten.

#### **Schritt 5b: Zweitlinie mit systemischer Therapie**

##### ***Schritt 5b1: Patientinnen und Patienten mit Ansprechen in der systemischen Zweitlinientherapie***

Mit Bezug auf die Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie und ASZT nicht infrage kommen (siehe Schritt 4b), nimmt der pU an, dass für sie eine Indikation zur systemischen Zweitlinientherapie besteht.

Zur Quantifizierung der Patientengruppe, bei der es im Rahmen einer solchen Therapie zu einem Ansprechen kommt, stützt sich der pU auf die SCHOLAR-1-Studie [17], eine retrospektive Auswertung, in der Daten von Patientinnen und Patienten mit aggressiven Lymphomen (hauptsächlich DLBCL) aus 2 internationalen randomisierten Studien und aus 2 US-amerikanischen Beobachtungskohorten zusammengefasst wurden. Zunächst wurden darin Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung aus den 4 Datenquellen identifiziert (n = 861). Anschließend wurden diejenigen mit refraktären DLBCL (einschließlich PMBCL und DLBCL-transformierten folliculären Lymphomen) auf Basis folgender Kriterien identifiziert:

- progressive Erkrankung (Erhalt von  $\geq 4$  Zyklen einer Erstlinientherapie) oder stabile Erkrankung (Erhalt von 2 Zyklen einer späteren Therapielinie) als bestes Ansprechen auf eine Chemotherapie oder

- Rezidiv innerhalb von  $\leq 12$  Monaten nach einer ASZT

Aus der Anwendung dieser Kriterien resultierte eine Anzahl von 636 Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung. Davon war ein Anteil von 50 % refraktär auf eine Zweitlinientherapie oder spätere Therapielinie. Auf dieser Grundlage berechnet der pU einen Anteil von 36,9 % ( $= [50 \% \times 636] \div 861$ ). Er geht davon aus, dass dieser Anteil die Patientinnen und Patienten repräsentiert, deren systemische Zweitlinientherapie nicht zu einem Ansprechen führt.

Im Umkehrschluss dazu trifft der pU die Annahme, dass bei 63,1 % der Patientinnen und Patienten in der systemischen Zweitlinientherapie ein Ansprechen erzielt wird. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit der Anzahl aus Schritt 4b, woraus eine Spanne von 803 bis 1071 Patientinnen und Patienten resultiert.

#### ***Schritt 5b2: Patientinnen und Patienten, die nicht auf die systemische Zweitlinientherapie ansprechen***

Der pU überträgt den zuvor erläuterten Anteilswert von 36,9 % (siehe Schritt 5b1) auf die Patientenzahl aus Schritt 4b. Daraus resultiert eine Anzahl von 471 bis 628 Patientinnen und Patienten, die nicht auf ihre systemische Zweitlinientherapie ansprechen.

#### **Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach ASZT**

In seiner Berechnung berücksichtigt der pU, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten, die im Therapieverlauf eine ASZT erhalten, anschließend ein Rezidiv erleidet. Er zieht die Publikation Van den Neste et al. (2017) [14] heran, die auf aktualisierten Daten von DLBCL-Patientinnen und Patienten beruht, die an der Collaborative-Trial-in-Relapsed-Aggressive-Lymphoma(CORAL)-Studie teilgenommen haben. Aus der Untersuchung geht hervor, dass von 255 Patientinnen und Patienten, die in der Studie eine Hochdosistherapie und ASZT erhielten, 75 (29,4 %) im Verlauf ein Rezidiv erlitten.

Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die Anzahl aus Schritt 5a2 und berechnet so eine Spanne von 158 bis 211 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach erhaltener ASZT.

#### **Schritt 6b: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach Ansprechen in der systemischen Zweitlinientherapie**

Für die Patientinnen und Patienten, die in der systemischen Zweitlinientherapie ein Ansprechen hatten, nimmt der pU aufgrund von Datenmangel in Anlehnung an Schritt 3 an, dass 30 % bis 40 % anschließend ein Rezidiv erleiden.

Unter Annahme dieser Anteilsspanne berechnet der pU ausgehend von Schritt 5b1 eine Anzahl von 241 bis 428 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation**

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen, summiert der pU die Anzahlen aus den Schritten 5a1, 6a, 5b2 und 6b. Daraus resultiert eine Spanne von 1607 bis 2249 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

### **Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Im letzten Schritt geht der pU von einem GKV-Anteil von 88,1 % [18,19] aus. Unter dieser Annahme berechnet er eine Anzahl von 1415 bis 1981 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

## **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch zahlreiche Limitationen vor. Insgesamt ist die Angabe des pU mit Unsicherheit behaftet, worauf der pU auch selbst hinweist. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation könnte folglich sowohl höher als auch geringer liegen als die Spanne des pU.

Die wesentlichen Gründe für die Gesamtbewertung werden im Folgenden beschrieben. Anschließend findet eine Einordnung unter Bezugnahme auf frühere Verfahren statt, in denen es um Indikationen ging, die Überschneidungen mit der vorliegenden Zielpopulation aufweisen.

Ein übergreifender Unsicherheitsfaktor in der Berechnung des pU liegt darin, dass er ab Schritt 2 für PMBCL und FL3B durchgängig den gleichen Verlauf und die gleichen Anteilswerte ansetzt wie für DLBCL. Zwar orientiert sich, wie er selbst beschreibt, die Therapie des PMBCL und des FL3B an der Therapie des DLBCL [9,20]. Der pU legt jedoch keine Daten vor, die die von ihm getroffene Annahme identischer Anteilswerte bestätigen könnten. Vor dem Hintergrund des relativ geringen Anteils von PMBCL und FL3B an der gesamten Zielpopulation (< 4 % gemäß Schritt 1 der Berechnung des pU) sind die Auswirkungen dieser Unsicherheit insgesamt eher als gering einzustufen.

Eine Einschränkung der Zielpopulation auf Erwachsene nimmt der pU in seiner Berechnung nicht vor. Die Auswirkung davon ist jedoch ebenfalls als gering einzustufen, da insbesondere das DLBCL vorwiegend im höheren Lebensalter diagnostiziert wird (siehe z. B. Datenbankabfrage beim Krebsregister NRW zu den Neuerkrankungen differenziert nach 4-stelligen ICD-10-Codierungen und Altersgruppen [21]).

Der pU berücksichtigt in seiner Berechnung der Zielpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung nach der Zweitlinientherapie. Er beschreibt, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten aus späteren Therapielinien nicht quantifiziert werden könne. Dies führe zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.



### **Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit DLBCL, PMBCL oder FL3B**

Mit Blick auf die nach Entitäten differenzierte Inzidenzberechnung des pU ist auf die folgenden Besonderheiten hinzuweisen:

- Die geschätzte Anzahl von DLBCL-Fällen innerhalb von 1 Jahr (8158 Neuerkrankungen) liegt deutlich höher als in früheren Verfahren (bislang maximal 7163 Neuerkrankungen im Dossier zu Tafasitamab aus dem Jahr 2021 [22,23]).

Insbesondere bei dieser Entität ist auf folgendes hinzuweisen: Der pU geht selbst aufgrund zunehmend differenzierter Diagnosen und Codierungen in der Versorgung von einer unverhältnismäßig hohen Steigerung der Inzidenz in den letzten Jahren aus. Sofern dies zutrifft, könnten die von ihm berechneten mittleren Steigerungsraten, die der Schätzung zur Inzidenz für das Jahr 2021 zugrunde liegen, zu einer Überschätzung der Anzahl der Neuerkrankungen führen.

Auf Grundlage von Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel [1] könnten auch Patientinnen und Patienten mit hochmalignen B-Zell-Lymphomen mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie eine Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel erhalten. Es ist unklar, ob diese Patientinnen und Patienten über die Auswertung auf Grundlage der ICD-10-Codierung C83.3 erfasst werden. In der Klassifikation lymphatischer Neoplasien der World Health Organization (Revision 2016) werden hochmaligne B-Zell-Lymphome mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements als eigenständige Entität vom DLBCL (not otherwise specified) abgegrenzt [24].

- Bei der vom pU berechneten Anzahl von 169 Neuerkrankungen an PMBCL innerhalb von 1 Jahr handelt es sich um eine erstmalig vorgelegte Schätzung auf Grundlage von Fallzahlen des ZfKD, die dem pU auf Anfrage zur Verfügung gestellt wurden. Die ausgewiesene Anzahl liegt innerhalb der Spanne aus dem früheren Dossier zu Axicabtagen Ciloleucel aus dem Jahr 2022 (83 bis 208) [25,26].

### **Zu den Schritten 2 und 4: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinien- bzw. eine Zweitlinientherapie erhalten**

Der pU nimmt sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Zweitlinientherapie eine Therapierate von 100 % an. Er weist selbst im Dossier darauf hin, dass dies zu einer Überschätzung führt. Es sei davon auszugehen, dass mit jeder Therapielinie der Anteil der Patientinnen und Patienten größer wird, die infolge der Krankheitsprogression versterben oder keine weitere Therapie wünschen.

### **Zu den Schritten 4a und 4b: Patientinnen und Patienten, die (keine) Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie + ASZT sind**

Auf Grundlage der Publikationen, die der pU für den Anteilswert der ASZT-Kandidatinnen und Kandidaten vorlegt [10,12], bleibt unklar, auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben zurückgehen. Der Anteilswert in Höhe von 50 % für die Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie und ASZT scheint jedoch in der Literatur weiter verbreitet zu sein [27].

### **Zu den Schritten 5a1 und 5a2: Patientinnen und Patienten, bei denen eine ASZT bzw. keine ASZT durchgeführt wird**

Den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen letztlich eine ASZT durchgeführt wird (42,2 %), ermittelt der pU basierend auf den addierten Patientenzahlen aus 4 verschiedenen Studien [13-16].

Aus der Publikation Glass et al. (2017) [16] entnimmt der pU, dass von 224 Patientinnen und Patienten mit erhaltener Salvage-Therapie 28 (12,5 %) eine Hochdosistherapie und ASZT erhalten haben. Der im Vergleich zu den 3 anderen Studien sehr niedrige Anteil (12,5 % vs. 35,3 bis 53,0 % bei separater Betrachtung der Patientenzahlen aus den einzelnen Studien) ist vermutlich dadurch bedingt, dass in der retrospektiven Analyse ältere Patientinnen und Patienten (61 bis 80 Jahre bei Einschluss) betrachtet wurden, die nicht grundsätzlich Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie und ASZT waren [16]. In den anderen Studien war für die Patientinnen und Patienten gemäß Protokoll der Erhalt einer ASZT infolge einer vorausgehenden Chemo(immun)therapie grundsätzlich vorgesehen [13-15,28]. Dies stellt im Sinne der Übertragbarkeit des zu berechnenden Anteils auf die Patientenpopulation aus Schritt 4a eine sinnvollere Datengrundlage dar.

In der Literatur wird von einem Anteilswert von ungefähr 50 % der Patientinnen und Patienten mit Ansprechen auf die initiale Salvage-Therapie und sich demnach anschließender ASZT ausgegangen [11]. Auf Grundlage der vom pU vorgelegten Studie van Imhoff et al. (2017) könnte der Anteil jedoch auch geringer ausfallen (35,3 % auf Basis der vom pU daraus entnommenen Patientenzahlen) [13]. Eine aus diesen Angaben gebildete Spanne würde die Unsicherheit besser abbilden als die Vorgehensweise des pU.

### **Zu den Schritten 5b1 und 5b2: Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Ansprechen auf die systemische Zweitlinientherapie**

Die vom pU ermittelten Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne Ansprechen auf die systemische Zweitlinientherapie (63,1 % bzw. 36,9 %) sind nicht auf die Population aus Schritt 4b übertragbar. Die 861 Patientinnen und Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung, auf die sich die Anteilswerte beziehen, umfassen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Behandlungsverläufen (z. B. auch ca. 140 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv infolge einer ASZT) [17] und damit nicht nur Patientinnen und

Patienten, die in der Zweitlinientherapie keine Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie und ASZT darstellen. Die nicht gegebene Übertragbarkeit der Anteilswerte führt zu Unsicherheit in den beiden Schritten.

#### **Zu Schritt 6a: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach ASZT**

Der pU geht davon aus, dass 29,4 % der Patientinnen und Patienten, die eine ASZT erhalten, anschließend ein Rezidiv erleiden. Im Dossier zu Axicabtagen-Ciloleucel [25,26] wurden bereits Daten vorgelegt, denen zufolge der Anteilswert für diese Patientinnen und Patienten höher liegen könnte (Obergrenze von 49 % auf Basis der Studie von Hamadani et al. [29]). Auch einer weiteren Studie zufolge erleidet ungefähr die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit ASZT anschließend ein Rezidiv (innerhalb eines 5-Jahres-Zeitraums nach ASZT) [30]. Vor diesem Hintergrund könnte der Anteilswert auch höher liegen als die Angabe des pU, sodass die Angabe einer Spanne der Unsicherheit in diesem Schritt besser Rechnung tragen würde.

#### **Zu Schritt 6b: Patientinnen und Patienten mit Rezidiv nach Ansprechen in der systemische Zweitlinientherapie**

Die vom pU in Schritt 6b angenommene Anteilsspanne von 30 % bis 40 % basiert auf seiner Annahme für die Erstlinientherapie (siehe Schritt 3). Der pU selbst geht davon aus, dass diese Anteilsspanne unterschätzt ist, da die Rate der Rezidive mit jeder Therapielinie steige.

#### **Einordnung unter Berücksichtigung der Angaben aus früheren Verfahren**

Die im vorliegenden Dossier zu betrachtenden Entitäten (DLBCL, PMBCL, FL3B) wurden bislang in keinem Verfahren gemeinsam betrachtet. Allerdings liegen bereits mehrere abgeschlossene Verfahren vor, in denen Anzahlen von Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL oder PMBCL nach 2 Linien systemischer Therapien ermittelt wurden.

Zwecks Abgleich mit früheren Verfahren ist eine Differenzierung der im vorliegenden Dossier angegebenen Patientenzahl nach Entitäten erforderlich. Der pU nimmt in seiner Berechnung den gleichen Verlauf und die gleichen Anteilswerte für PMBCL und FL3B an wie für DLBCL (siehe Abschnitt II 1.3.2). Folgerichtig ist davon auszugehen, dass die 3 berücksichtigten Entitäten den gleichen Anteil an der vom pU berechneten GKV-Zielpopulation ausmachen wie an der Inzidenz, die die Ausgangsbasis der Berechnung darstellt (siehe Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1). Davon ausgehend weisen von der vorliegenden GKV-Zielpopulation gerundet

- 1359 bis 1903 Patientinnen und Patienten ein DLBCL,
- 28 bis 39 Patientinnen und Patienten ein PMBCL und
- 27 bis 39 Patientinnen und Patienten ein FL3B auf.

Im letztmaligen Verfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Jahr 2022 ging es um die Zielpopulation der Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL und PMBCL nach 2 oder mehr systemischen Therapien. Im damaligen Dossier wurde für diese Indikation eine Anzahl von 614 bis 1813 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ausgewiesen [26]. In der zugehörigen Bewertung wurde diese Angabe als unsicher eingeschätzt [26]. Zusätzlich wurde darin erläutert, dass weder die Anzahl aus dem Dossier noch die Angaben aus früheren Verfahren zu einer überzeugenderen Annäherung an die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Axicabtagen-Ciloleucel führt.

Im zugehörigen Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Jahr 2022 [31,32] wurde mit Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit DLBCL die Anzahl aus dem früheren Verfahren zu Tisagenlecleucel aus dem Jahr 2020 ausgewiesen (ca. 450 bis 720 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation) [33]. Diese Angabe basierte auf der im damaligen Dossier berechneten Anzahl, die wegen methodischer Schwächen als mit Unsicherheit behaftet und zudem insbesondere aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Rezidiven oder mit Refraktärität auf die Zweitlinientherapie als tendenziell unterschätzt bewertet wurde [34]. Mit Bezug auf die Patientinnen und Patienten mit PMBCL stützte sich der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Jahr 2022 auf eine Neuberechnung analog zum früheren Beschluss zu diesem Wirkstoff aus dem Jahr 2019 [35,36]. Aus der Neuberechnung ausgehend von einer Inzidenzrate für PMBCL aus den USA in Verbindung mit einer aktualisierten Bevölkerungszahl resultierte eine Anzahl von 5 bis 9 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Neuberechnung im früheren Beschluss kam zum selben Ergebnis.

Im Vergleich zu den beschriebenen Angaben aus dem letztmaligen Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel liegen die im vorliegenden Dossier berechneten Anzahlen für Patientinnen und Patienten mit DLBCL und PMBCL jeweils deutlich höher. Dies ist zum einen auf jeweils deutlich höhere Inzidenzschätzungen auf Grundlage von Fallzahlen laut ZfKD zurückzuführen, von denen die aktuelle Berechnung ausgeht (DLBCL: 8158 Fälle vs. 3162 bis 5060 Fälle im damaligen Dossier zu Tisagenlecleucel [37]; PMBCL: 169 Fälle vs. 34 Fälle im früheren Beschluss zu Axicabtagen-Ciloleucel [35,36]). Darüber hinaus kommen in den einzelnen Schritten der Berechnungen verschiedene Anteilswerte zur Anwendung. Mit Blick auf die Patientinnen und Patienten mit DLBCL, die den wesentlichen Teil der vorliegenden Gesamtpopulation ausmachen, unterscheidet sich die vorliegende Berechnung von der aus dem früheren Dossier zu Tisagenlecleucel [37] zudem durch

- eine höhere Obergrenze des Anteilswertes in Schritt 3 (hier 40 % vs. 30 % bei Tisagenlecleucel) sowie
- unterschiedliche Anteilswerte hinsichtlich des Therapieverlaufs in der Zweitlinientherapie.

Vor dem Hintergrund der zahlreichen Unsicherheiten sowohl in der vorliegenden Bewertung als auch in den Bewertungen zu Tisagenlecleucel [34] und Axicabtagen-Ciloleucel [25] führen weder die aktuelle noch die früheren Berechnungen zu einer besseren Annäherung an die Patientenzahl mit DLBCL und PMBCL.

### II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Auf Grundlage der von ihm ermittelten jährlichen Steigerungsraten der Fallzahlen (siehe Schritt 1 der Berechnung in Abschnitt II 1.3.1) berechnet der pU bis zum Jahr 2026 eine Zunahme der jährlichen Neuerkrankungen für die ICD-10-Codierungen C83.3 (DLBCL), C85.2 (PMBCL) und C82 (follikuläres Lymphom).

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	1415–1981	Die Angabe des pU ist mit Unsicherheit behaftet. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation könnte folglich sowohl höher als auch geringer liegen als die Spanne des pU.
a. Angaben des pU DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

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

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

jeweils ± Rituximab;

- Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab,

- Tafasitamab + Lenalidomid,
- Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patientinnen und Patienten mit CD30+ DLBCL),
- Monotherapie Chlorambucil,
- Monotherapie Etoposid,
- Monotherapie Pixantron,
- Gemcitabin + Rituximab,
- Monotherapie Rituximab,
- Monotherapie Ibrutinib (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL),
- Axicabtagen-Ciloleucl,
- Tisagenlecleucl,
- Bestrahlung oder
- Best supportive Care (BSC).

Des Weiteren wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie betrachtet.

In Modul 3 A macht der pU Angaben zu den Kosten von Tisagenlecleucl, Axicabtagen-Ciloleucl und der allogenen Stammzelltransplantation.

Für weitere der geeigneten Komparatoren macht der pU im Dossier keine Angaben. Er beschreibt dort lediglich, dass die Jahrestherapiekosten der konventionellen, palliativen Therapieoptionen patientenindividuell unterschiedlich sind. Darüber hinaus macht der pU jedoch in einer separaten Tabellenkalkulation Angaben zum überwiegenden Teil der anderen vom G-BA aufgelisteten geeigneten Komparatoren.

In der vorliegenden Bewertung werden aus dem Dossier und der Tabellenkalkulation neben Lisocabtagen maraleucl ausschließlich die Angaben zu den Therapien

- CEOP (Angabe zu den Kosten auf Basis der unteren Grenze des Verbrauchs) und
- Axicabtagen-Ciloleucl kommentiert.

Dies liegt zum einen darin begründet, dass die vom pU für diese Optionen ausgewiesenen Kosten die Unter- und Obergrenze der vom G-BA benannten geeigneten Komparatoren bilden. Zum anderen weisen die einzelnen Wirkstoffe eine für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Zulassung auf.

Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Der pU gibt eine 1-malige Gabe für Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel an. Dies ist plausibel, auch wenn den Fachinformationen keine expliziten Angaben zu einer maximalen Anzahl an Behandlungen pro Jahr zu entnehmen ist [1,38].

Für den Behandlungsmodus der Kombinationstherapie CEOP verweist der pU in der Tabellenkalkulation auf eine kanadische Website, die nicht zugänglich zu sein scheint [39]. Aus der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network zu B-Zell-Lymphomen [40] geht zwar hervor, dass CEOP im Therapieverlauf der DLBCL in verschiedenen Situationen zum Einsatz kommen kann. Allerdings findet sich in keiner der zum Abgleich herangezogenen Leitlinien [7,9,40-42] ein Hinweis auf das spezifische vom pU angenommene Behandlungsschema (3 Zyklen mit Gabe von Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin jeweils an Tag 1 und von Prednison an den Tagen 1 bis 5 jedes Zyklus). Vor diesem Hintergrund lassen sich die Angaben zu den Kosten von CEOP aus der Tabellenkalkulation nicht abschließend beurteilen.

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben zum Verbrauch von Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel entsprechen den Fachinformationen [1,38].

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angabe des pU zum Klinikeinkaufspreis ohne Umsatzsteuer von Lisocabtagen maraleucel entspricht dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022, der erstmaligen Listung.

Für Axicabtagen-Ciloleucel geben die Angaben des pU korrekt für den Klinikeinkaufspreis ohne Umsatzsteuer den Stand der Lauer-Taxe zum 15.06.2022 wieder.

Nach Angaben des pU werden die beiden Wirkstoffe nicht über den Großhandel vertrieben und sind nicht umsatzsteuerpflichtig. Die Wirkstoffe unterliegen nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a SGB V an. Diese Angaben des pU sind nachvollziehbar.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [43] hat die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ innerhalb der neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) den Status 1 erhalten, sodass für das Jahr 2022 ein krankenhausespezifisches NUB-Entgelt für die Kosten von Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel vereinbart werden kann.



## II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformationen für Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel [1,38] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mit Cyclophosphamid (300 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag bzw. 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag) und Fludarabin (in beiden Fällen 30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag) an jeweils 3 Tagen anfallen.

Für die Berechnung des Verbrauches der Vorbehandlung zur Lymphozytendepletion legt der pU die durchschnittliche Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> zugrunde. Diese ermittelt er anhand der DuBois-Formel [44] und der durchschnittlichen Körpermaße von Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [45]. Der vom pU berechnete Verbrauch und die angegebenen Arzneimittelkosten von Cyclophosphamid und Fludarabin sind nachvollziehbar und geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2022 an.

Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.

Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (Diagnosis-related-Group[DRG]-Erlös) abgerechnet werden können und die der pU nicht berücksichtigt. Hierunter fallen beispielsweise die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden Lymphozytendepletion sowie der gemäß der Fachinformationen von Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel [1,38] empfohlenen Prämedikation. Der pU gibt an, dass diese Kosten nicht bewertbar sind. Dies begründet er u. a. damit, dass die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie bisher nicht im Fallpauschalen-Katalog über eine spezifische DRG-Ziffer abgebildet ist. Für die Kosten der empfohlenen Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H1-Antihistaminikum) gibt der pU an, dass diese im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel abgegolten sind.

Zudem ist anzumerken, dass gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022 zu NUB des InEK [43] die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den NUB-Status 1 erhalten hat. Somit kann für das Jahr 2022 – zusätzlich zum DRG-Erlös sowie dem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels (siehe Abschnitt II 2.3) ein krankenhausindividuelles NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand, der bei der Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen entsteht, vereinbart werden.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Lisocabtagen maraleucel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 346 212,51 €. Im Rahmen einer Untergrenze der vom G-BA benannten geeigneten Komparatoren können für die Kombinationstherapie CEOP aus einer separaten Tabellenkalkulation des pU Jahrestherapiekosten von mindestens 1235,89 € entnommen werden. Für die Obergrenze der vom G-BA benannten geeigneten Komparatoren können für Axicabtagen-Ciloleucel aus dem Dossier Jahrestherapiekosten von 283 227,31 € entnommen werden. Die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten (für Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ohne Mehrwertsteuer), Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer sind für Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel plausibel.

Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin (Vorbehandlung zur Lymphozytendepletion) korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.

Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe von Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Darunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden Lymphozytendepletion sowie der gemäß der Fachinformationen von Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel [1,38] empfohlenen Prämedikation. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2022 ergänzend zu einem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.

Für die Kombinationstherapie CEOP lassen sich die vom pU in der Tabellenkalkulation vorgelegten Jahrestherapiekosten nicht abschließend beurteilen (siehe Abschnitt II 2.1).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	345 000,00	726,51	486,00	346 212,51	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin (Vorbehandlung zur Lymphozytendepletion) korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt. Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Darunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden Lymphozytendepletion sowie der gemäß der Fachinformation [1] empfohlenen Prämedikation. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2022 ergänzend zu einem krankenhausindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.
patientenindividuelle Therapie <sup>b, c</sup> unter Berücksichtigung der Lymphom-Subentität, der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes						In der vorliegenden Bewertung werden nur ausgewählte vom pU vorgelegte Angaben kommentiert. Zur Begründung für die Vorgehensweise siehe Abschnitt II 2.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL und FL3B nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie	282 000,00	741,31	486,00	283 227,31	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin (Vorbehandlung zur Lymphozytendepletion) korrekt die Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt. Es fallen weitere Kosten im Rahmen der stationären Gabe an, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt. Darunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden Lymphozytendepletion sowie der gemäß der Fachinformation [38] empfohlenen Prämedikation. Der pU berücksichtigt zudem nicht, dass für die „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ (NUB-Status 1) für das Jahr 2022 ergänzend zu einem krankenhausesindividuellen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.
CEOP		441,84 <sup>d</sup>	65,05 <sup>d</sup>	729,00 <sup>d</sup>	1235,89 <sup>d</sup>	Für die Kombinationstherapie CEOP lassen sich die vom pU in der Tabellenkalkulation vorgelegten Jahrestherapiekosten nicht abschließend beurteilen (siehe Abschnitt II 2.1).

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die patientenindividuelle Therapie folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ASHAP, Bendamustin, CEPP, CEOP, DHAP, DHAX, DICEP, dosisadjustiertes EPOCH, ESHAP, GemOx, GDP, Gemcitabin + Vinorelbin, ICE, Lenalidomid (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), MEP, MINE, PEPC, alle genannten Therapien jeweils ± Rituximab sowie</li> <li>▫ Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab, Tafasitamab + Lenalidomid, Monotherapie Brentuximab Vedotin (nur für Patientinnen und Patienten mit CD30+ DLBCL), Monotherapie Chlorambucil, Monotherapie Etoposid, Monotherapie Pixantron, Gemcitabin + Rituximab, Monotherapie Rituximab, Monotherapie Ibrutinib (nur für Patientinnen und Patienten mit non-GCB DLBCL), Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Bestrahlung oder BSC</li> <li>▫ Darüber hinaus wird die Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie erachtet.</li> </ul> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass für geeignete Patientinnen und Patienten Rituximab im Rahmen der Salvage-Chemotherapie eingesetzt wird (z. B. kein Erhalt von Rituximab in der Vortherapie, keine Refraktärität gegenüber Rituximab, bestehende CD20 Expression des Lymphoms).</p> <p>d. Im Rahmen einer Untergrenze der vom G-BA benannten geeigneten Komparatoren wird hier ausschließlich die vom pU angegebene Untergrenze ausgewiesen.</p> <p>ASHAP: Doxorubicin, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; BSC: Best supportive Care; CD: Cluster of Differentiation; CEPP: Cyclophosphamid, Etoposid, Prednison, Procarbazin; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; DHAX: Dexamethason, Cytarabin, Oxaliplatin; DICEP: Dosis-intensivierte Cyclophosphamid, Etoposid, Cisplatin; DLBCL: diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis-related-Group; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; ESHAP: Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GCB: Keimzentrums-B-Zell-Typ; GemOx: Gemcitabin, Oxaliplatin; GDP: Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICE: Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; MEP: Methotrexat, Etoposid, Cisplatin; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; PEPC: Prednisolon, Etoposid, Procarbazin, Cyclophosphamid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass aufgrund der Neuartigkeit des Behandlungsansatzes im Anwendungsgebiet keine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich ist. Er gibt zudem an, dass zu möglichen Kontraindikationen oder den Patientenpräferenzen derzeit keine Daten vorliegen.

Therapieabbrüche sind bei der Ermittlung der Versorgungsanteile laut pU ebenfalls nicht zu berücksichtigen, da die Anwendung von Lisocabtagen maraleucel als einmalige Infusion erfolgt.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bristol-Myers Squibb. Breyanzi 1,1-70 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml / 1,1-70 x 10<sup>6</sup> Zellen/ml Infusionsdispersion [online]. 2022 [Zugriff: 30.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Anfrage.
3. Wahlin BE, Yri OE, Kimby E et al. Clinical significance of the WHO grades of follicular lymphoma in a population-based cohort of 505 patients with long follow-up times. *Br J Haematol* 2012; 156(2): 225-233. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08942.x>.
4. Delarue R, Tilly H, Mounier N et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 525-533. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70122-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70122-0).
5. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9(2): 105-116. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70002-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70002-0).
6. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018; 50(1): 74-87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.006>.
7. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5): v116-125. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv304>.
8. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1): 366-378. <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.366>.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@pdf-latest?filename=diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom.pdf>.
10. Gisselbrecht C, van den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018; 182(5): 633-643. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.15412>.

11. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5027-5033.  
<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.09.137>.
12. Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *ASH Education Program Book* 2011; 2011(1): 498-505. <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.498>.
13. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol* 2017; 35(5): 544-551.  
<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.69.0198>.
14. van den Neste E, Schmitz N, Mounier N et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(2): 216-221.  
<https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2016.213>.
15. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3490-3496.  
<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.53.9593>.
16. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH et al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. *Ann Oncol* 2017; 28(12): 3058-3064. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx556>.
17. Crump M, Neelapu SS, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2016; 130(16): 1800-1808. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-03-769620>.
18. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand; Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2022. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/jahresdurchschnitt\\_2021\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/jahresdurchschnitt_2021_bf.pdf).



20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Follikuläres Lymphom [online]. 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/folikulaeres-lymphom/@@pdf-latest?filename=folikulaeres-lymphom.pdf>.
21. Landeskrebsregister NRW. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen im Zeitverlauf [online]. 2022 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline/>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tafasitamab (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.12.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-26\\_tafasitamab\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-26_tafasitamab_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
23. Incyte Biosciences Germany. Tafasitamab (MINJUVI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 10.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/740/#dossier>.
24. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20): 2375-2390. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom und primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g22-19\\_axicabtagen-ciloleucel\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-19_axicabtagen-ciloleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
26. Gilead Sciences. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/833/#dossier>.
27. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2021; 384(9): 842-858. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2027612>.
28. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28(27): 4184-4190. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.28.1618>.
29. Hamadani M, Hari PN, Zhang Y et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(11): 1729-1736. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.036>.

30. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant 2016; 51(3): 365-371.  
<https://dx.doi.org/10.1038/bmt.2015.286>.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)) [online]. 2022 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5705/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5705/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820.pdf).
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Axicabtagen-Ciloleucel (Neubewertung nach Fristablauf: (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom und primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom)) [online]. 2022 [Zugriff: 14.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8976/2022-11-03\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8976/2022-11-03_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel-D-820_TrG.pdf).
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. 2020 [Zugriff: 12.07.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLbCL\\_D-530\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLbCL_D-530_BAnz.pdf).
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tisagenlecleucel (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g20-05\\_tisagenlecleucel\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g20-05_tisagenlecleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Axicabtagen-Ciloleucel [online]. 2019 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3772/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3772/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf).

36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Axicabtagen-Ciloleucel [online]. 2019 [Zugriff: 10.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf).
37. Novartis Pharma. Tisagenlecleucel (Kymriah); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 14.07.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/532/#dossier>.
38. Gilead. Yescarta [online]. 2022 [Zugriff: 01.12.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
39. Cancer Care Ontario. Drug Formulary Regimen 4737 [online]. 2017. URL: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/4737>.
40. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas [online]. 2022. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).
41. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Diffuses großzellige B-Zell-Lymphom - Medikamentöse Tumorthherapie [online]. 2022 [Zugriff: 05.10.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de>.
42. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient\*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten [online]. 2022 [Zugriff: 15.11.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version\\_1/LL\\_DLBCL\\_Lan\\_gversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Lan_gversion_1.0.pdf).
43. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2022: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2022 [Zugriff: 15.11.2022]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/11534/file/Aufstellung%20Information\\_NUB\\_DRG\\_2022\\_aktualisiert\\_220216.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/11534/file/Aufstellung%20Information_NUB_DRG_2022_aktualisiert_220216.pdf).
44. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5): 303-311.
45. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013 – 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 2019. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.