

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.05.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) auf der Grundlage der Studie TRANSFORM	14
Tabelle 1-8: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel auf Grundlage eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher sowie einer MAIC-Analyse der Studien TRANSFORM vs. ZUMA-7.....	19
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je AWG)	22
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je AWG).....	27
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je AWG)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATMP	Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma)
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDCT	Hochdosischemotherapie
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma)
HIV	Humaner Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (lymphodepleting chemotherapy)
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
NAT	Neue antineoplastische Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
N.B.	Nicht bestimmbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD	Fortschreitende Erkrankung (progressive disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)
RPSFT	Rank-preserving structural failure time
RR	Relatives Risiko
SoC	Therapiestandard (Standard of Care)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
THRBCL	T-Zell/Histiozyten-reichem großzelligem B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Liso-Cel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.	28.04.2023	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Liso-Cel wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	04.04.2022
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	<p>Für das vorliegende Dossier verwendete zweckmäßige Vergleichstherapie^d:</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel</p> <p>Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie^c:</p> <p>Teilpopulation a: Patientenindividuelle Induktionstherapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes gefolgt von einer HDCT mit autoSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie. (kurz: Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT)</p> <p>Teilpopulation b: Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.</p>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.

c: Der G-BA legte die zVT für folgende Anwendungsgebiete fest, die von dem zugelassenen Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, abweichen:

- a) Erwachsene mit DLBCL, PMBCL, FL3B oder THRBCL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten der Erstlinientherapie rezidivierten und für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation geeignet sind, und für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht vorgesehen ist.
- b) Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, PMBCL, FL3B oder THRBCL nach einer vorangegangenen Therapielinie, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommen.

d: Details zur Herleitung der zVT werden in Modul 3 ausgeführt.

Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HDCT: Hochdosischemotherapie (high-dose chemotherapy); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); THRBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma)

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Dossier wurde von BMS abweichend zur vom G-BA festgelegten zVT wie folgt definiert: Axicabtagen-Ciloleucel. Gemäß aktueller Leitlinien sollten Patient:innen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, eine Chimärer Antigenrezeptor (chimeric antigen receptor, CAR)-T-Zelltherapie (Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel [Liso-Cel]) erhalten.

Aufgrund der überzeugenden Evidenz von Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel wurden die beiden CAR-T-Zelltherapien bereits in der aktualisierten Fassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aus dem Juli 2022 als neuer Standard – nach Zulassung und Kostenübernahme – bei Patient:innen mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv beschrieben. Die im Oktober 2022 veröffentlichte S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfiehlt Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel ebenso bereits als Zweitlinientherapie für diese Patient:innen. In der aktuellen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie aus dem Mai 2023 werden Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel als klarer Therapiestandard für Patient:innen mit primär refraktärer Erkrankung oder mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie hervorgehoben.

Somit sind Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel insbesondere durch die verbesserte Wirksamkeit gegenüber bisherigen Therapien gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets (AWG) als aktueller Therapiestandard für Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, anzusehen. Die beiden CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel haben einen ähnlichen Wirkstoffcharakter und verfolgen als CAR-T-Zelltherapien mit kurativem Potenzial dasselbe Therapieziel. Daher entspricht dies einem sachgerechten Vergleich gleichermaßen zweckmäßiger Therapieoptionen. Somit stellt Axicabtagen-Ciloleucel die zVT im vorliegenden AWG dar.

Da der frühere Therapiestandard (Standard of Care, SoC) – Salvage-Chemotherapie (auch Induktionstherapie genannt), gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (high-dose chemotherapy, HDCT) und autologen Stammzelltransplantation (autoSZT) – vom G-BA im Jahr 2021 als zweckmäßig betrachtet wurde und mit der pivotalen Liso-Cel-Studie TRANSFORM direkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vergleichende Evidenz hierzu vorliegt, wird neben dem Vergleich von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel auch ergänzend der Vergleich von Liso-Cel mit SoC dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Liso-Cel, einschließlich dessen Ausmaßes, für erwachsene Patient:innen mit einem DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, dargestellt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens beruht auf den gemäß der Verfo des G-BA festgelegten Endpunktkategorien.

Der Zusatznutzen von Liso-Cel wird gegenüber SoC auf der Grundlage der Evidenz aus der Studie TRANSFORM und gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel auf der Grundlage der Evidenz aus dem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher, unter Verwendung der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 sowie der anchored und unanchored MAIC-Analyse dieser beiden Studien abgeleitet.

Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC)

Die folgende Tabelle 1-7 stellt zusammenfassend die wesentlichen Studienergebnisse der Studie TRANSFORM zu den Endpunkten dar, die für die Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber SoC herangezogen werden.

Tabelle 1-7: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT) auf der Grundlage der Studie TRANSFORM

Endpunkt	Liso-Cel vs. SoC (TRANSFORM) Patient:innen mit Ereignis, n/N (%) Effektschätzer [95.-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT)
Mortalität^a		
Gesamtüberleben (ITT-Analyse)	28/92 (30,4) vs. 38/92 (41,3) HR: 0,724 [0,443; 1,183] 0,1974	nicht quantifizierbar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Liso-Cel vs. SoC (TRANSFORM) Patient:innen mit Ereignis, n/N (%) Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT)
Gesamtüberleben (adjustiert, Two-stage-Weibull-Modell)	28/92 (30,4) vs. 38/92 (41,3) HR: 0,415 [0,251; 0,6860] 0,0006	
Gesamtüberleben (adjustiert, RPSFT-Modell)	28/92 (30,4) vs. 31/92 (33,7) HR: 0,279 [0,145; 0,537] 0,0001	
Morbidität^a		
Ereignisfreies Überleben	44/92 (47,8) vs. 71/92 (77,2) HR: 0,356 [0,243; 0,522] < 0,0001	erheblich
Modifiziertes Ereignisfreies Überleben	57/92 (62,0) vs. 79/92 (85,9) HR: 0,431 [0,304; 0,611] < 0,0001	erheblich
Progressionsfreies Überleben	37/92 (40,2) vs. 52/92 (56,5) HR: 0,400 [0,261; 0,615] < 0,0001	erheblich
Gesamtansprechen	80/92 (87,0) vs. 45/92 (48,9) RR: 1,74 [1,40; 2,16] < 0,0001	erheblich
Rate des kompletten Ansprechens	68/92 (73,9) vs. 40/92 (43,5) RR: 1,66 [1,30; 2,13] < 0,0001	erheblich
Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor	nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D- VAS)	Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor	nicht belegt
Lebensqualität^a		
Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor	nicht belegt
Lebensqualität (FACT-LymS)	Es liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vor	nicht belegt
Verträglichkeit – UE-Gesamtraten^b		
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	85/92 (92,4) vs. 81/91 (89,0) HR: 1,172 [0,856; 1,606] 0,3216	nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Liso-Cel vs. SoC (TRANSFORM) Patient:innen mit Ereignis, n/N (%) Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT)
SUE	44/92 (47,8) vs. 45/91 (49,5) HR: 0,890 [0,582; 1,364] 0,5936	
Verträglichkeit – ausgewählte UESI^b		
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als jegliches UE)	45/92 (48,9) vs. 0/91 HR: N. B.	nicht belegt
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3)	1/92 (1,1) vs. 0/91 HR: N. B.	
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als SUE)	12/92 (13,0) vs. 0/91 HR: N. B.	
Neurologische Toxizität (als jegliches UE)	59/92 (64,1) vs. 57/91 (62,6) HR: 1,070 [0,735; 1,557] 0,7253	
Neurologische Toxizität (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3)	12/92 (13,0) vs. 8/91 (8,8) HR: 2,060 [0,719; 5,902] 0,1782	
Neurologische Toxizität (als SUE)	5/92 (5,4) vs. 5/91 (5,5) HR: 1,521 [0,362; 6,394] 0,5673	
Infektionen (als schwere UE, CTCAE Grad ≥ 3)	14/92 (15,2) vs. 19/91 (20,9) HR: 0,622 [0,305; 1,267] 0,1907	
Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3, als SUE)	10/92 (10,9) vs. 13/91 (14,3) HR: 0,638 (0,270; 1,508) 0,3054	
<p>a: Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität sowie die Responderanalysen der dargestellten Patientenfragebögen erfolgte auf Grundlage der ITT-Population</p> <p>b: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der Safety-Population</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; RPSFT: Rank-preserving structural failure time; RR: Relatives Risiko; SoC: Therapiestandard (Standard of Care); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>		

Mortalität

In der Intention-to-treat (ITT)-Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Liso-Cel und SoC. Der Effektschätzer weist allerdings einen numerischen Trend zugunsten von Liso-Cel auf (HR [95%-KI]: 0,724 [0,443;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1,183]; $p = 0,1974$). Die 18-Monats-Überlebensrate im Liso-Cel-Arm lag bei 73,1 % und im Kontrollarm bei 60,6 %.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war ein bedeutender Anteil der Patient:innen (66,3 %) aus dem Kontrollarm in den Liso-Cel-Arm gewechselt. Der Behandlungseffekt für das Gesamtüberleben ist somit nicht mehr unverzerrt schätzbar. Dieser hohe Anteil an Crossover-Patient:innen führt mutmaßlich zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts von Liso-Cel. In den geplanten Sensitivitätsanalysen, die die Auswirkungen des Crossovers berücksichtigen, zeigte sich dementsprechend jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Liso-Cel gegenüber SoC: Im Two-stage-Weibull-Modell lag das **HR** bei **0,415 [95-%-KI: 0,251; 0,6860]**; $p = 0,0006$, im RPSFT-Modell bei **0,279 [95-%-KI: 0,145; 0,537]**; $p = 0,0001$.

In Anbetracht der Größe des Effekts in den adjustierten Analysen, lässt sich trotz der Unsicherheit bzgl. der Richtigkeit der den Verfahren zugrundeliegenden Annahmen in der Gesamtschau ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber SoC ableiten, dessen Ausmaß jedoch **nicht quantifizierbar** ist.

Morbidität

Die Morbidität wurde in der Studie TRANSFORM anhand des EFS, Progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS), Ansprechens, der Symptomatik (anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)) und des Gesundheitszustands (mittels EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS)) untersucht. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten, bedingt durch strukturelle Schwierigkeiten hinsichtlich eines restriktiven Zuganges zur Befragung aufgrund von COVID-19 und des hohen Verzerrungspotenzials durch das offene Studiendesign, werden die Fragebögen lediglich ergänzend dargestellt.

Der Endpunkt EFS ist zusammengesetzt aus den Einzelkomponenten Tod, fortschreitende Erkrankung (progressive disease, PD), Ausbleiben des Ansprechens bis Woche 9 und Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken. In der vorliegenden Indikation und mit dem kurativen Potenzial von Liso-Cel ist der Endpunkt in dieser Operationalisierung als patientenrelevant zu betrachten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4 in Modul 4B), da er das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollumfänglich abbildet.

Bei 47,8 % der Patient:innen im Liso-Cel Arm und 77,2 % der Patient:innen im SoC Arm traten EFS-Ereignisse auf. Der Anteil war im Liso-Cel Arm somit um ca. 29 Prozentpunkte niedriger. Es liegt damit ein **erheblicher**, statistisch signifikanter Vorteil im EFS für Liso-Cel im Vergleich zum SoC vor (**HR = 0,356 [95-%-KI: 0,243; 0,522]**, $p < 0,0001$). Das Risiko für ein EFS-Ereignis kann durch Liso-Cel um ca. **64 %** reduziert werden. Eine ergänzende Analyse zum modifizierten EFS (mEFS), in der nur das CR als Ansprechen gewertet wurde, bestätigt diesen deutlichen Vorteil für Liso-Cel (**HR = 0,431 [95-%-KI: 0,304; 0,611]**, $p < 0,0001$).

Ebenso liegen **erhebliche**, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel für das PFS (**HR = 0,400 [95-%-KI: 0,261; 0,615]**, $p < 0,0001$), das Gesamtansprechen (**RR = 1,74**

[95-%-KI: 1,40, 2,16], $p < 0,0001$) und die Rate des kompletten Ansprechens ($RR = 1,66$ [95-%-KI: 1,30, 2,13], $p < 0,0001$) vor.

Die Auswertung zur Symptomatik (anhand des EORTC QLQ-C30) und zum Gesundheitszustand (anhand des EQ-5D-VAS) zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und SoC. Die Ergebnisse der Fragebögen sind aufgrund der beschriebenen strukturellen Restriktionen und des offenen Studiendesigns hoch verzerrt und werden daher nur ergänzend betrachtet.

In der Gesamtschau liegt aufgrund der deutlichen, statistisch signifikanten Vorteile von Liso-Cel gegenüber SoC im EFS, PFS und im Ansprechen ein **erheblicher Zusatznutzen** in der Endpunktkategorie Morbidität von Liso-Cel gegenüber SoC vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und anhand des Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale (FACT-LymS) liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel vor. Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber SoC in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Verträglichkeit

Die Gesamtrate der schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) ist zwischen Liso-Cel und SoC vergleichbar. Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) zeigen sich Unterschiede bezüglich des unter Liso-Cel-Behandlung auftretenden Zytokin-Freisetzungssyndroms und länger anhaltender Zytopenien vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 . Beim Zytokin-Freisetzungssyndrom und den länger anhaltenden Zytopenien handelt es sich um für alle CAR-T-Zelltherapien bekannte Nebenwirkungen dieser Behandlungsform. Die länger anhaltenden Zytopenien vom CTCAE Grad ≥ 3 reduzierten sich jedoch für die Mehrheit der Patient:innen innerhalb von ca. 2 Monaten nach der Infusion auf Grad ≤ 2 und führten zudem nicht zu einer höheren Rate an schweren Infektionen. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist gut handhabbar. Infektionen und Neurologische Toxizität, als weitere charakteristische UESI einer CAR-T-Zelltherapie, traten in beiden Behandlungsarmen etwa gleichhäufig auf.

Insbesondere das schwerwiegende und schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) Zytokin-Freisetzungssyndrom trat in der Studie TRANSFORM im Liso-Cel-Arm lediglich bei 13,0 % bzw. 1,1 % der Patient:innen auf. Auch die schwerwiegende und schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) Neurologische Toxizität trat mit 5,4 % bzw. 13,0 % selten auf. Werden ergänzend die Gesamtraten der aufgetretenen schweren und schwerwiegenden UE sowie die charakteristischen UESI der CAR-T-Zelltherapie in den Studien PILOT und TRANSFORM WORLD betrachtet, bestätigen diese die Ergebnisse der Studie TRANSFORM zur Verträglichkeit von Liso-Cel. Insgesamt zeigt sich für Liso-Cel ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches CAR-T-Zelltherapie charakteristische Nebenwirkungen umfasst, die jedoch überwiegend reversibel und nicht dauerhaft waren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ist damit ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber SoC für die Endpunktkategorie Verträglichkeit nicht belegt.

Zusammenfassende Bewertung von Liso-Cel gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC)

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sowie der vorgelegten Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit ergibt sich in der **Gesamtschau** ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC).

Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

Die folgende Tabelle 1-8 stellt zusammenfassend die wesentlichen Studienergebnisse zu den Endpunkten dar, die in den Studien TRANSFORM und ZUMA-7 erhoben wurden und für die Ableitung des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel herangezogen werden.

Tabelle 1-8: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel auf Grundlage eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher sowie einer MAIC-Analyse der Studien TRANSFORM vs. ZUMA-7

Endpunkt	Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel (TRANSFORM vs. ZUMA-7) Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Axicabtagen- Ciloleucel
Mortalität^a		
Gesamtüberleben	HR: 1,023 [0,570; 1,835] 0,9403	nicht belegt
Morbidität^a		
Ereignisfreies Überleben	HR: 0,877 [0,536; 1,434] 0,6004	nicht belegt
Progressionsfreies Überleben	HR: 0,816 [0,488; 1,367] 0,4401	
Gesamtansprechen	RR: 1,073 [0,815; 1,411] 0,6167	
Rate des kompletten Ansprechens	RR: 0,847 [0,595; 1,207] 0,3593	
Verträglichkeit – UE-Gesamtraten^b		
Schwere UE (CTCAE Grad \geq 3)	RR: 0,949 [0,838; 1,074] 0,4056	nicht belegt
SUE	RR: 0,887 [0,611; 1,286] 0,5257	
Verträglichkeit – ausgewählte UESI^b		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel (TRANSFORM vs. ZUMA-7) Effektschätzer [95-%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Axicabtagen- Ciloleucel
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als jegliches UE) ^c	OR: 0,09 [0,04; 0,18] < 0,0001	beträchtlich
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3) ^c	OR: 0,09 [0,01; 0,75] 0,0257	
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als SUE) ^c	nicht berechnet	
Neurologische Toxizität (als jegliches UE)	RR: 0,335 [0,225; 0,498] < 0,0001	erheblich
Neurologische Toxizität (als schweres UE, CTCAE Grad ≥ 3)	RR: 0,042 [0,005; 0,358] 0,0038	
Neurologische Toxizität (als SUE)	RR: 0,029 [0,003; 0,298] 0,0028	
Infektionen (als schwere UE, CTCAE Grad ≥ 3)	RR: 0,584 [0,251; 1,356] 0,2105	nicht belegt
Infektionen (als jegliches UE und SUE)	Für die ZUMA-7 nicht dokumentiert und daher nicht vergleichbar.	
a: Die Auswertung der Endpunkte zur Mortalität und Morbidität erfolgte auf Grundlage der ITT-Populationen b: Die Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der Safety-Populationen c: Dieses UESI wurde mit der unanchored MAIC-Analyse ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.6 in Modul 4B) Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse, UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse		

Mortalität

Der indirekte Vergleich der ITT-Analysen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel im Gesamtüberleben. Es kann somit von einem vergleichbarem Gesamtüberleben von Patient:innen nach Behandlung mit Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel ausgegangen werden.

Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist hinsichtlich der Mortalität damit nicht belegt.

Morbidität

Die Morbidität wurde im indirekten Vergleich von Liso-Cel (TRANSFORM) und Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-7) hinsichtlich des EFS, PFS sowie des Gesamtansprechens und der Rate des kompletten Ansprechens verglichen. Sowohl Liso-Cel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zeigen dabei deutliche Vorteile gegenüber dem gemeinsamen Brückenkompator SoC (siehe vorherigen Abschnitt). Der Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel hinsichtlich des EFS, PFS, Gesamtansprechens und der Rate des kompletten Ansprechens zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede, was auf eine ähnliche Wirksamkeit hindeutet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist somit hinsichtlich der Morbidität nicht belegt.

Verträglichkeit

Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigen im Hinblick auf die Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE eine vergleichbare Verträglichkeit. Allerdings treten die charakteristischen UESI für CAR-T-Zelltherapien unter Liso-Cel deutlich seltener auf als unter Axicabtagen-Ciloleucel. Im indirekten Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede für das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurologische Toxizität: So kann in der MAIC-Analyse gezeigt werden, dass das Risiko für das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (jeglichen Schweregrades) (**OR = 0,09 [95-%-KI: 0,04; 0,18], p < 0,0001**), sowie eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (**OR = 0,09 [95-%-KI: 0,01; 0,75], p < 0,0257**) durch Liso-Cel statistisch signifikant jeweils um **91 %** reduziert werden. Ebenso reduziert Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel das Risiko für das Auftreten von jeglicher, schwerer und schwerwiegender Neurologischer Toxizität statistisch signifikant, gemessen an den hier berichteten RR, um **66,5 %**, **95,8 %** bzw. **97,1 %** (**RR = 0,335 [95-%-KI: 0,225; 0,498], p < 0,0001**; **RR = 0,042 [95-%-KI: 0,005; 0,358], p = 0,0038**; **RR = 0,029 [95-%-KI: 0,003; 0,298], p = 0,0028**).

Aufgrund der deutlichen Vorteile von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel beim Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms und der Neurologischen Toxizität, die jeweils relevante UE bei der Behandlung mit CAR-T-Zellen darstellen, besteht bezüglich dieser Endpunkte ein **beträchtlicher** bzw. **erheblicher** Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Zusammenfassende Bewertung von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

In Anbetracht der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs sowie der vorgelegten Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit ergibt sich in der **Gesamtschau** ein **nicht quantifizierbarer** Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je AWG)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B)</p>		

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

Aussagekraft der Nachweise

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Liso-Cel bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, bewertet. Der Zusatznutzen wird gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel abgeleitet. Da der frühere Therapiestandard (SoC) – Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT – vom G-BA im Jahr 2021 als zweckmäßig betrachtet wurde und mit der pivotalen Studie TRANSFORM direkt vergleichende Evidenz hierzu vorliegt, wird neben dem Vergleich von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel ergänzend ein Vergleich von Liso-Cel mit Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC) dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei der Studie TRANSFORM handelt es sich um eine RCT, die der Evidenzstufe Ib zuzuordnen ist. Durch das offene Studiendesign, was in der Indikation aufgrund der unterschiedlichen Therapie- und Darreichungsformen der Vergleichsarme unumgänglich ist, kann eine Einschränkung der Aussagesicherheit für die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten nicht ausgeschlossen werden. Für die anderen Endpunkte, insbesondere das Gesamtüberleben, das EFS und die schweren sowie schwerwiegenden UE, ist die Möglichkeit einer Verzerrung durch das offene Studiendesign aufgrund der objektiven Messbarkeit bzw. der ausreichend standardisierten Erhebung der Endpunkte eher gering. Für den Endpunkt Gesamtüberleben besteht die Möglichkeit einer Verzerrung durch die zum Zeitpunkt des Datenschnitts bereits hohe Rate an Crossover aus dem Kontrollarm zu Liso-Cel. Das Ausmaß der Verzerrung wurde durch mehrere im Studienprotokoll geplante Sensitivitätsanalysen untersucht und wird im Rahmen der Interpretation der Ergebnisse diskutiert. Insgesamt ist das Verzerrungspotenzial der Studie TRANSFORM als niedrig einzustufen und die Studie ist geeignet, um Ergebnisse mit hoher Aussagesicherheit zu liefern. Zudem sind die Ergebnisse der Studie TRANSFORM vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf validen Endpunkten, wie detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 in Modul 4B dargestellt.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs, der adjustiert über einen gemeinsamen Brückenkomparator durchgeführt wurde, lassen trotz der mit einem solchen Vergleich verbundenen Limitationen Nutzaussagen mit hoher Aussagesicherheit zu, werden durch konsistente Ergebnisse aus einer anchored MAIC-Analyse gestützt und sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die für den adjustierten indirekten Vergleich notwendigen Voraussetzungen an die Strukturgleichheit wurden überprüft. Die Studien TRANSFORM und ZUMA-7 (ebenfalls eine RCT, die der Evidenzstufe Ib zuzuordnen ist) sind hinsichtlich der Studiencharakteristika und Endpunkterhebung im Allgemeinen vergleichbar (siehe Abschnitt 4.2.5.6 in Modul 4B). Unterschiede in den Studienparametern, wie etwa die Möglichkeit des Crossovers und der Bridging-Therapie, sowie Unterschiede in der Beobachtungszeit und den Patientencharakteristika wurden im vorliegenden Dossier diskutiert und insgesamt als gering bewertet und führen nicht dazu die Ähnlichkeitsannahme grundsätzlich infrage zu stellen. Gestützt wird diese Einschätzung durch die Konsistenz der Ergebnisse des naiven indirekten Vergleichs nach Bucher und der anchored MAIC-Analyse, mit der durch das vorgeschaltete Matching und die Gewichtung der Ergebnisse eine Balance der Patientenpopulationen hinsichtlich relevanter prognostischer Faktoren hergestellt wurde.

Die einarmigen Studien PILOT und TRANSCEND WORLD sind der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuzuordnen. Diese Studien wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens rein deskriptiv betrachtet und dienten als supportive

Evidenz zu Liso-Cel für das vorliegende AWG.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt wird im vorliegenden Dossier eine breite Evidenzgrundlage zu Liso-Cel vorgelegt, sodass valide Schlussfolgerungen mit einer hohen Aussagekraft zum Zusatznutzen getroffen werden können. Die pivotale Studie TRANSFORM wird von der EMA für das vorliegende AWG als Hauptstudie angesehen und dient somit als geeignete Evidenz für alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel; supportiv wird diese Evidenz durch die Studien TRANS-CEND WORLD und PILOT gestützt. Die Aussagekraft der Nachweise im vorliegenden Dossier wird für alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel mit Hinweis bewertet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das AWG von Liso-Cel umfasst erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, durch eine extrem schlechte Prognose gekennzeichnet sind, und in der Regel an ihrer Erkrankung versterben. Frühere therapeutische Möglichkeiten vor Einführung der CAR-T-Zellen für dieses Patientenkollektiv waren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit begrenzt und zeigten in der Regel nur niedrige Ansprechraten. Entsprechend war die Chance auf Kuration sehr begrenzt. Für diese schwer zu behandelnden Hochrisikopatient:innen mit primärer Refraktärität bzw. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten war u. a. eine Drei-Jahres-Überlebensrate von nur 39 % erwartbar und für Patient:innen mit besonders schlechter Prognose ein medianes Gesamtüberleben von nur 3 – 6 Monaten.

Mit Liso-Cel steht diesen Hochrisikopatient:innen jetzt eine hochwirksame Therapieoption mit kurativem Potenzial und einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil mit für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristischen Nebenwirkungen, die jedoch überwiegend reversibel und nicht dauerhaft waren, zur Verfügung, die auch in einer breiten Patientenpopulation unabhängig von der Eignung für eine autoSZT eingesetzt werden kann.

Ein Zusatznutzen von Liso-Cel besteht sowohl gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC) als auch gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. Gegenüber SoC zeigt sich die signifikant verbesserte Wirksamkeit von Liso-Cel im Endpunkt EFS, der über die Ereignisse Tod, PD, Ausbleiben des Ansprechens und Beginn einer NAT erhoben wird. Die Einzelkomponenten des EFS-Endpunkts bilden das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollumfänglich ab; insofern ist der Endpunkt in der vorliegenden Indikation patientenrelevant. Das Risiko für ein EFS-Ereignis und damit für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes kann durch Liso-Cel im Vergleich zum SoC um ca. **64 %** und damit **erheblich** reduziert werden. Für das PFS und das Ansprechen bestehen ebenfalls **erhebliche** Vorteile zugunsten von Liso-Cel.

Die Gesamtrate der schweren UE und SUE ist zwischen Liso-Cel und SoC vergleichbar. Bei den für die CAR-T-Zelltherapien charakteristischen UESI, die im AWG und bei der Therapie besonders relevant sind, zeigen sich zwischen Liso-Cel und SoC Unterschiede bezüglich des unter Liso-Cel-Behandlung auftretenden Zytokin-Freisetzungssyndroms und länger anhaltender Zytopenien vom CTCAE Grad ≥ 3 . Beim Zytokin-Freisetzungssyndrom handelt es

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sich um eine für alle CAR-T-Zelltherapien bekannte Nebenwirkung dieser Behandlungsform. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist jedoch gut handhabbar. Infektionen und Neurologische Toxizität, als weitere charakteristische UESI einer CAR-T-Zelltherapie, traten in beiden Behandlungsarmen etwa gleichhäufig auf. Das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel wird von der Auswertung der Studien PILOT und TRANSCEND WORLD unterstützt, wodurch sich für Liso-Cel insgesamt ein erwartbares und gut handhabbares Sicherheitsprofil ableiten lässt.

Vergleiche zur Wirksamkeit von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zeigen keine signifikanten Unterschiede, was auf eine ähnliche Wirksamkeit hindeutet. Statistisch signifikante Unterschiede bestehen aber sehr wohl bei den Auswertungen zur Verträglichkeit. Beim Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms (jegliches und schweres) und der Neurologischen Toxizität (jegliche, schwerwiegende und schwere) zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel vom Ausmaß **beträchtlich** bzw. **erheblich** mit einer Risikoreduktion bzw. Reduktion der Wahrscheinlichkeit für diese UESI zwischen ca. **67 %** bis **91 %**.

Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte durch das verbesserte Sicherheitsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit, unabhängig von einer Eignung für eine autoSZT, gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Aus diesem Grund besteht für alle Patient:innen im AWG in der **Gesamtschau** ein **Hinweis** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Liso-Cel **gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel**. Zusätzlich zeigt Liso-Cel eine sehr gute Wirksamkeit im direkten Vergleich gegenüber SoC (Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT), woraus sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Liso-Cel **gegenüber Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT** ergibt.

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

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

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Liso-Cel umfasst alle erwachsene Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B gehören zur Gruppe der aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome (B-Zell-NHL). Bei allen vier Entitäten dieser aggressiven B-Zell-NHL handelt es sich um schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen, die sich durch einen schnellen, aggressiven Verlauf auszeichnen, und die unbehandelt rasch zum Tod führen. Hinsichtlich der Behandlung und therapeutischen Empfehlungen wird bei den zuvor genannten Entitäten des B-Zell-NHL im deutschen Versorgungskontext nicht unterschieden.

Der Therapieanspruch beim aggressiven B-Zell-NHL ist kurativ. Trotz etablierter Therapien in der Erstlinienbehandlung, mit denen zum Teil tiefe und langanhaltende Remissionen erreicht werden können, erleiden im Durchschnitt etwa 30 – 40 % der Patient:innen ein Rezidiv nach einer Erstlinientherapie oder sind primär refraktär. Das Wiederauftreten der Erkrankung nach einer Remission (Rezidiv) bzw. eine refraktäre Erkrankung verschlechtert die Prognose der Patient:innen dramatisch. Insbesondere Patient:innen, welche innerhalb von 12 Monaten rezidivieren, haben ein deutlich schlechteres Ansprechen auf eine Zweitlinientherapie als Patient:innen mit einem Rezidiv nach 12 Monaten. Für erstere werden z.B. deutlich niedrigere Drei-Jahres-Überlebensraten berichtet (39%) als für Patient:innen mit späterem Rezidiv (64 %). Es wird davon ausgegangen, dass etwa 71 – 75 % der Patient:innen, die nach der Erstlinientherapie rezidivieren bzw. primär refraktär sind, dies innerhalb von 12 Monaten tun. Patient:innen mit besonders schlechter Prognose haben ein medianes Gesamtüberleben von nur 3 – 6 Monaten.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die aggressiven B-Zell-NHL Entitäten DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B bleiben für viele Patient:innen unheilbare Erkrankungen. Insbesondere ein Rezidiv oder eine Refraktärität erhöhen die Mortalität signifikant. Patient:innen, die innerhalb von 12 Monaten rezidivieren oder primär refraktär sind (sogenannte Hochrisikopatient:innen), sprechen besonders schlecht auf eine Zweitlinientherapie mit einer Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT an. Die therapeutischen Möglichkeiten für dieses Patientenkollektiv waren vor Einführung von CAR-T-Zelltherapien begrenzt. Es konnten lediglich niedrige Ansprechraten erzielt werden und in aller Regel verstarben die betroffenen Patient:innen an ihrer Erkrankung. Entsprechend wird für diese Patient:innen gemäß aktueller medizinischer Leitlinien die Therapie mit CAR-T-Zellen als neuer und aktueller Therapiestandard angesehen.

Die bisher verfügbare CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel zeigt zwar eine hohe Wirksamkeit mit kurativem Potenzial, kann allerdings auch mit signifikanten Nebenwirkungen einhergehen. Die Daten pivotaler Studien von Axicabtagen-Ciloleucel, wie z.B. der Studie ZUMA-7, sowie Real-World-Daten zeigen, dass die überwiegende Mehrheit der Patient:innen nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel ein Zytokin-Freisetzungssyndrom und/oder eine Neurologische Toxizität unterschiedlichen Schweregrades erleiden. Darüber hinaus gibt es spezifische Patientenpopulationen mit aggressivem B-Zell-NHL, wie z. B. dem PMBCL und FL3B für die Axicabtagen-Ciloleucel nicht als Zweitlinientherapie zugelassen ist.

Dementsprechend besteht trotz Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel im AWG weiterhin der Bedarf für eine Therapieoption mit besserer Verträglichkeit bei gleichzeitig hoher Wirksamkeit und kurativem Potenzial für eine breite Patientenpopulation.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je AWG)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	1.670 – 2.353
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je AWG)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	Gegenüber Salvage-Chemotherapie ^b , gefolgt von einer HDCT und autoSZT (SoC) ^c : beträchtlich Gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel: nicht quantifizierbar	1.670 – 2.353

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Vom G-BA als „Induktionstherapie“ bezeichnet (siehe Tabelle 1-6)

c: Da der frühere Therapiestandard – Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer HDCT und autoSZT – vom G-BA im Jahr 2021 als zweckmäßig betrachtet wurde und mit der pivotalen Studie TRANSFORM direkt vergleichende Evidenz hierzu vorliegt, wird diese ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HDCT: Hochdosischemotherapie; HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma); SoC: Therapiestandard (Standard of Care)

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.	346.324,33 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.	Axicabtagen-Ciloleucel	Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.	283.341,62 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (follicular lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (high-grade B-cell lymphoma); PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (primary mediastinal large B-cell lymphoma)</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Liso-Cel sind in der aktuellen Fachinformation 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 Liso-Cel und im Management von mit Liso-Cel behandelten Patient:innen geschult ist.

Liso-Cel muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms müssen vor der Infusion von Liso-Cel pro Patient:in mindestens eine Dosis von Tocilizumab und eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis von Tocilizumab haben.

Dosierung und Art der Anwendung

Liso-Cel ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einer oder mehreren Durchstechflaschen.

Die Zieldosis beträgt 100×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (in einem angestrebten Verhältnis von 1:1 der CD4+- und CD8+-Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von $44 - 120 \times 10^6$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Weitere Informationen zur Dosis sind der beigefügten Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (release for infusion certificate, RfIC) zu entnehmen.

Die Verfügbarkeit von Liso-Cel muss vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion (LDC) bestätigt werden.

Die Patient:innen sollten vor der Verabreichung der LDC und vor der Verabreichung von Liso-Cel nochmals klinisch untersucht werden, um sicherzustellen, dass keine Gründe für eine Verzögerung der Therapie vorliegen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Vorbehandlung (LDC)***

Die LDC, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m²/Tag und Fludarabin 30 mg/m²/Tag, wird über 3 Tage intravenös verabreicht. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid.

Liso-Cel ist 2 – 7 Tage nach Abschluss der LDC zu verabreichen.

Bei einer Verzögerung von mehr als 2 Wochen zwischen dem Abschluss der LDC und der Infusion von Liso-Cel sollten die Patient:innen vor der Infusion erneut mit einer LDC behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Prämedikation

Es wird 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Liso-Cel eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin (25 – 50 mg intravenös oder oral) oder mit einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren.

Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da die Anwendung die Aktivität von Liso-Cel beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patient:innen sollten in der ersten Woche nach der Infusion 2 bis 3-mal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzte/Ärztinnen 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/der Ärztin; die Überwachung sollte für mindestens 4 Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patient:innen sollten angewiesen werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Art der Anwendung

Liso-Cel 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 Liso-Cel, u. a. in Bezug auf die autologe Anwendung, Gründe für einen Aufschub der Behandlung, Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen, Lymphom des ZNS, vorangegangene Anti-CD19-Therapie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, neurologische Nebenwirkungen, Infektionen und febrile Neutropenie, Virusreaktivierung, serologische Tests,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

länger anhaltende Zytopenien, Hypogammaglobulinämie, Sekundäre Malignome, Tumolyse Syndrom, Überempfindlichkeitsreaktionen, Übertragung eines Infektionserregers, vorherige Stammzelltransplantation sowie auf Langzeitnachbeobachtung.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Für die Anwendung von Liso-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß der Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) gemäß § 136a Abs. 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie). Näheres regelt die Anlage I „CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien“ der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.