

Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative 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: A23-48

Version: 1.0

Stand: 30.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1623

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.05.2023

Interne Projektnummer

A23-48

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

Internet: 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 und der Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie die Leukämie und Lymphom SHG Ruhr-Lippe e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Merlin Bittlinger
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Kristina Schaubert

Schlagwörter

Lisocabtagen maraleucel, Lymphom – B-Zell-, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell-, Lymphom – Follikuläres, Nutzenbewertung, NCT03575351

Keywords

Lisocabtagene maraleucel, Lymphoma – B-Cell, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Lymphoma – Follicular, Benefit Assessment, NCT03575351

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Lisocabtagen maraleucel ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Lisocabtagen maraleucel 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.

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 31.05.2023 übermittelt. Unabhängig von der Fragestellung des zuvor genannten Auftrags hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung und Darstellung (methodische Prüfung und Darlegung der Ergebnisse) der Studie TRANSFORM beauftragt.

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.

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.

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).

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

Teil I – Nutzenbewertung	
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
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, 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 [1]). 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“. 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“ 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

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.9
I 2 Fragestellung.....	I.23
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.26
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.28
I 3.2 Studiencharakteristika	I.28
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.49
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.49
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.57
I 4.3 Ergebnisse	I.60
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.68
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.71
I 5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.71
I 5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	I.73
I 6 Literatur	I.76
I Anhang A Suchstrategien.....	I.79
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.80
I Anhang B.1 Gesamtüberleben	I.80
I Anhang B.2 Scheitern des kurativen Therapieansatzes.....	I.83
I Anhang B.3 Nebenwirkungen	I.84
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.99
I Anhang D Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes	I.105
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.106

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel.....	I.10
Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.21
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel.....	I.24
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologer SZT	I.28
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.29
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.31
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.37
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT.....	I.39
Tabelle 10: Angaben zu Therapieverlauf und verabreichten Therapien – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT.....	I.42
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.44
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.46
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT.....	I.47
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.50
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT.....	I.58
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT.....	I.61
Tabelle 17: Subgruppen (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.69
Tabelle 18: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.74
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	I.100

Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs.
Induktion + HDCT + autologe SZT I.102

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT I.103

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs.
Induktion + HDCT + autologe SZT I.104

Tabelle 23: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel
vs. Induktion + HDCT + autologer SZT I.105

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Studienschema der Studie TRANSFORM	I.33
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	I.80
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Subgruppe < 65 Jahre	I.81
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Subgruppe ≥ 65 Jahre	I.82
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EFS der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	I.83
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	I.84
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	I.85
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation – näherungsweise dargestellt zur Beurteilung des Endpunkts Zytokin-Freisetzungssyndrom	I.86
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (operationalisiert über SUEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	I.87
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Immunsystems (SOC, SUEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation – näherungsweise dargestellt zur Beurteilung des Endpunkts schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom	I.88
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Infektionen (operationalisiert über schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3] der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	I.89
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Durchfall (PT, UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	I.90
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schleimhautentzündung (PT, UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	I.91
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	I.92

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation – näherungsweise dargestellt zur Beurteilung des Endpunkts Akute Nierenschädigung (PT, SUEs) I.93

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation I.94

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation I.95

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphopenie (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation I.96

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation I.97

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation I.98

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BOR	Best overall Response (bestes Ansprechen)
CAR	Chimeric-Antigen-Receptor
CD	Cluster of Differentiation
CR	vollständiges Ansprechen
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	ereignisfreies Überleben
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
FDA	Food and Drug Administration
FL3B	follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDCT	Hochdosischemotherapie
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mEFS	modifiziertes ereignisfreies Überleben
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid
PBMC	periphere mononukleäre Blutzellen
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomografie/Computertomografie
PMBCL	primär mediastinales B-Zell-Lymphom
PR	partielles Ansprechen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
R-GDP	Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin

Abkürzung	Bedeutung
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid Carboplatin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
sAAIPI	sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
UE	unerwünschtes Ereignis
THRBL	T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom
VAS	visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

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 31.05.2023 übermittelt. Unabhängig von der Fragestellung des zuvor genannten Auftrags hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung und Darstellung (methodische Prüfung und Darlegung der Ergebnisse) der Studie TRANSFORM beauftragt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) oder follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und		
1	für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener ^c Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^e ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^e
3	für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP ▪ dosisadjustiertes EPOCH ▪ Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellungen 2 und 3) für die entsprechenden Patientengruppen jeweils sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. In der Therapielinie kommt gemäß G-BA eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>e. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA für Fragestellung 1 darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Induktionstherapie von Erwachsenen mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Auch für Fragestellungen 2 und 3 weist der G-BA analog darauf hin, dass für die Behandlung der entsprechenden Patientengruppen sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Zudem weist der G-BA zu allen Fragestellungen darauf hin, dass Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht kommen.

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er bearbeitet in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, die alle Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets umfasst, und benennt Axicabtagen-Ciloleucel als Vergleichstherapie. In seiner Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU neben einer Schlussfolgerung zum Vergleich gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel dennoch zusätzlich auch eine Schlussfolgerung zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber einer Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer Stammzelltransplantation (SZT). Die Schlussfolgerung bezieht er dabei auf alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der vorliegenden Tumorentität oder der Eignung für eine Hochdosistherapie.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung erfolgt für die in Tabelle 2 aufgeführten Fragestellungen. Unabhängig von der Abweichung des pU von der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Verzicht des pU auf die Einteilung der Fragestellungen jenach Eignung für eine Hochdosistherapie bzw. je nach Tumorentität nicht sachgerecht, da abhängig von diesen Faktoren unterschiedliche Therapieoptionen infrage kommen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der pU führt seine Informationsbeschaffung aufgrund der von ihm festgelegten Vergleichstherapie für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel

durch. Da er darüber keine RCT zum direkten Vergleich der beiden Wirkstoffe identifiziert, recherchiert er zusätzlich auch nach RCTs für die beiden Wirkstoffe jeweils ohne Einschränkung der eingesetzten Vergleichstherapie. Darüber identifiziert der pU zu Lisocabtagen maraleucel die RCT TRANSFORM (JCAR017-BCM-003) und zu Axicabtagen-Ciloleucel die RCT ZUMA-7 (KTE-C19-107) jeweils zum Vergleich gegenüber einer Induktionstherapie gefolgt von einer HDCT mit autologer SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (nachfolgend als Induktion + HDCT + autologe SZT bezeichnet). Auf Basis dieser Studien führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich von Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel über den Brückenkompator Induktion + HDCT + autologe SZT durch und leitet auf dieser Basis einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ab. Darüber hinaus stellt der pU zusätzlich die Ergebnisse der Studie TRANSFORM dar und leitet auf dieser Basis einen Zusatznutzen für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT ab.

Neben der Evidenz zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT stellt der pU zusätzlich Ergebnisse aus 2 einarmigen Studien zur Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel ergänzend dar. Zu den weiteren Untersuchungen führt der pU weder eine Informationsbeschaffung durch noch bezieht er die Ergebnisse der Studien in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich sowie die 1-armigen Studien zur Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da sie jeweils keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersuchen.

Die Vergleichstherapie in der Studie TRANSFORM stellt zwar ebenfalls keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar, kann jedoch für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung interpretiert werden (zur Erläuterung siehe Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unten). Für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT wurde neben der vom pU identifizierten Studie TRANSFORM durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere RCT identifiziert.

Die Fragestellungen 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt. In die Studie TRANSFORM wurden jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine Hochdosistherapie infrage kam. Die Studie TRANSFORM umfasst somit keine für die Fragestellungen 2 und 3 relevante Patientenpopulation. Zudem weicht die Vergleichstherapie in der Studie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Patientengruppen der Fragestellungen 2 und 3 ab.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt, liegen keine Daten vor. Daher wird für die vorliegende Bewertung auf eine Aufteilung der Abschnitte zu Informationsbeschaffung und Studienpool sowie Ergebnissen zum Zusatznutzen nach Fragestellungen 1 bis 3 verzichtet.

Für Fragestellung 1 der Nutzenbewertung wird nachfolgend die Studie TRANSFORM zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT eingeschlossen (zur Erläuterung siehe Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unten).

Studiendesign

Die Studie TRANSFORM ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBL, PMBCL, FL3B oder T-Zell/Histiozyten-reichem großzelligem B-Zell-Lymphom (THRBCL). Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie einschließlich eines gegen Cluster of Differentiation 20 (CD20) gerichteten Antikörpers und eines Anthrazyklins aufweisen. Eine Hochdosistherapie musste für eingeschlossene Patientinnen und Patienten infrage kommen. Insgesamt wurden 184 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel oder zu Induktion + HDCT + autologe SZT randomisiert.

Die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation. In der Zeit zwischen Randomisierung und Lymphozytendepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) erhalten. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zunächst eine Induktionstherapie mit 3 Zyklen unter Auswahl von R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin) oder R-GDP (Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin) nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 9 nach Randomisierung ein partielles oder komplettes Ansprechen auf die Therapie erreichten, erhielten anschließend eine HDCT und eine autologe SZT. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 9 nicht mindestens ein partielles Ansprechen auf die Induktionstherapie erreichten, konnten Lisocabtagen maraleucel als Folgetherapie erhalten. Dabei war analog zum Interventionsarm auch im Vergleichsarm eine Brückentherapie erlaubt. Die Behandlung im Vergleichsarm der Studie sowie das Vorgehen zur Folgetherapie bei Nichtansprechen entspricht weitgehend den

Vorgaben für das Therapieregime gemäß S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem DLBCL und verwandten Entitäten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, eine Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid (MINE) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht mit Induktionstherapie, Hochdosistherapie und SZT somit aus mehreren Komponenten. Für das im Vergleichsarm der Studie TRANSFORM eingesetzte Regime liegt ein Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Induktionstherapie vor (R-DHAP, R-ICE oder R-GDP anstelle von MINE), nicht aber für die Hochdosischemotherapie und die SZT.

Rituximab- und platinbasierte Induktionsregime, wie die in der Studie TRANSFORM eingesetzten Regime R-DHAP, R-ICE und R-GDP, haben sich seit langem in der klinischen Versorgungspraxis im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgesetzt. Es liegen keine Anzeichen dafür vor, dass eine Induktionstherapie mit den in der Studie TRANSFORM eingesetzten Regimen weniger effektiv ist als eine Induktionstherapie mit MINE. Daher kann die Studie TRANSFORM in dieser spezifischen Datenkonstellation für die Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden, obwohl die in der Studie eingesetzten Induktionsregime nicht dem MINE-Schema entsprechen. Die Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde, wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe nachfolgender Textabschnitt). Zudem lassen sich auf Basis der Ergebnisse der Studie aus diesem Grund keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TRANSFORM als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, Scheitern des kurativen Therapieansatzes und schwere UEs, als hoch eingestuft. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom liegt trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor.

Für die Studie TRANSFORM besteht wie oben beschrieben eine Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde. Dennoch kann die Studie in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung ist jedoch reduziert. Auf Basis der Studie TRANSFORM lassen sich für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Zudem lassen sich auf Basis der Ergebnisse der Studie aus diesem Grund keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Auf Endpunktebene werden daher nachfolgend ausschließlich Vor- und Nachteile beschrieben, die in einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen zusammengefasst werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist in der vorliegenden Datensituation keine Aussage zu Vor- oder Nachteilen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes möglich.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist der Effektschätzer nicht berechenbar. Die Therapie konnte nur während eines kurzen Zeitraums zu Beginn der Studie abgebrochen werden. Dabei sind nur vereinzelt Ereignisse für den Endpunkt aufgetreten. In der vorliegenden Datensituation ergibt sich daher keine Konsequenz für die Bewertung.

Spezifische UEs

Zytokin-Freisetzungssyndrom (UEs), schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (SUEs)

Für den Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie das darin enthaltene schwerwiegende Zytokin-Freisetzungssyndrom ist der Effektschätzer jeweils nicht berechenbar. Für die UEs und SUEs der übergeordneten SOC Erkrankungen des Immunsystems, die jeweils überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom als UE bzw. SUE umfassen, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es wird daher jeweils von einem Nachteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT ausgegangen.

Neurologische Toxizität (UEs), schwere neurologische Toxizität (schwere UEs), schwere Infektionen (schwere UEs)

Für den Endpunkt neurologische Toxizität sowie für die darin enthaltene schwere neurologische Toxizität und den Endpunkt schwere Infektionen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Durchfall, Schleimhautentzündung (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)

Für die spezifischen UEs Durchfall, Schleimhautentzündung, das spezifische schwere UE allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und das spezifische SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Akute Nierenschädigung (SUEs)

Für das spezifische SUE akute Nierenschädigung ist der Effektschätzer nicht berechenbar. Für die SUEs der übergeordneten SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, deren Ereignisse überwiegend das PT akute Nierenschädigung umfassen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es wird daher von einem Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT ausgegangen.

Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs)

Für das spezifische schweren UE Neutrophilenzahl erniedrigt ist der Effektschätzer nicht berechenbar. Eine näherungsweise Betrachtung der übergeordneten SOC ist für diesen Endpunkt nicht möglich, da deren Ereignisse nicht überwiegend das PT Neutrophilenzahl erniedrigt umfassen. In der vorliegenden Datensituation, in der sich bereits für schwere Neutropenien ein Nachteil ergibt, bleibt dies ohne Konsequenz für die Bewertung.

Neutropenie, Lymphopenie (schwere UEs)

Für die spezifischen schweren UEs Neutropenie und Lymphopenie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Febrile Neutropenie (schwere UEs)

Für das spezifische schwere UE febrile Neutropenie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal sAAIPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 0 oder 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 2 oder 3 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Thrombozytopenie (schwere UEs)

Für das spezifische schwere UE Thrombozytopenie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt

Für die Studie TRANSFORM besteht wie oben beschrieben zwar eine Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde. Dennoch kann die Studie in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden.

Auf Basis der Studie TRANSFORM ergeben sich bezogen auf Fragestellung 1 (Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt) die folgenden Vor- und Nachteile auf Endpunktebene:

- Vorteile für Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre
- Vorteile für Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre
- Vorteile für Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT bei den Nebenwirkungen für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), akute Nierenschädigung (SUEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), Febrile Neutropenie (schwere UEs; nur bei Patientinnen und Patienten mit sAAPI 0 oder 1), Thrombozytopenie (schwere UEs; nur bei Frauen), Durchfall (UEs) und Schleimhautentzündung (UEs)
- Nachteile für Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT bei den Nebenwirkungen für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom (einschließlich schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom), Neutropenie (schwere UEs) und Lymphopenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist in der vorliegenden Datensituation für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre keine Aussage zu Vor- oder Nachteilen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT möglich. Ebenso ist für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Aussage zu Vor- und Nachteilen möglich, da keine geeigneten Daten vorliegen.

Nur für das Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes beziehen sich die beobachteten Effekte auf den Zeitraum von etwa bis zu 36 Monaten nach Randomisierung, was für die Bewertung aufgrund des herangezogenen Datenschnitts, zu dem kein Patient bzw. keine Patientin länger beobachtet wurde, jedoch ohne Konsequenz bleibt. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen ausschließlich auf einen verkürzten Beobachtungszeitraum.

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl Vorteile als auch Nachteile von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

- Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre überwiegen insgesamt die positiven Effekte von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.
- Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre überwiegen insgesamt weder die positiven noch die negativen Effekte von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 2 und 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt, keine Daten vorliegen, ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und			
1	für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener ^c Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen^d ▪ ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
2	für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^e	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^f ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^f 	Zusatznutzen nicht belegt
3	für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^e	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP ▪ dosisadjustiertes EPOCH ▪ Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B) 	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellungen 2 und 3) für die entsprechenden Patientengruppen jeweils sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.
- b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.
- c. In der Therapielinie kommt gemäß G-BA eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.
- d. In die Studie TRANSFORM wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine autologe SZT infrage kamen. Zudem wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie Patientinnen und Patienten mit den Tumorentitäten DLBCL, HGBL und PMBCL. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, für die eine autologe SZT nicht infrage kommt, Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder Patientinnen und Patienten mit einem FL3B übertragen werden können.
- e. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.
- f. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.

Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBl: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatuzumab-Vedotin, Bendamustin, Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. 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 der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) oder follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und		
1	für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener ^c Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
2	für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^e ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^e
3	für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP ▪ dosisadjustiertes EPOCH ▪ Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellungen 2 und 3) für die entsprechenden Patientengruppen jeweils sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>c. In der Therapielinie kommt gemäß G-BA eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>d. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>e. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.</p> <p>BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA für Fragestellung 1 darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Induktionstherapie von Erwachsenen mit DLBCL, HGBL,

PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Auch für Fragestellungen 2 und 3 weist der G-BA analog darauf hin, dass für die Behandlung der entsprechenden Patientengruppen sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Zudem weist der G-BA zu allen Fragestellungen darauf hin, dass Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht kommen.

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er bearbeitet in seinem Dossier nur 1 Fragestellung, die alle Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets umfasst, und benennt Axicabtagen-Ciloleucel als Vergleichstherapie. Dabei ist das Vorgehen des pU im Dossier jedoch nicht konsistent. In seiner Ableitung des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.3 in Modul 4 B des Dossiers zieht der pU neben einer Schlussfolgerung zum Vergleich gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zusätzlich auch eine Schlussfolgerung zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber einer Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und autologer Stammzelltransplantation (SZT). Die Schlussfolgerung bezieht er dabei auf alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der vorliegenden Tumorentität oder der Eignung für eine Hochdosistherapie. An anderer Stelle des Dossiers beschreibt er dagegen, die Ergebnisse für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber einer Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer HDCT und autologer SZT nur ergänzend darzustellen (z. B. Abschnitt 4.4.1 in Modul 4 B des Dossiers).

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die vorliegende Bewertung erfolgt für die in Tabelle 4 aufgeführten Fragestellungen. Unabhängig von der Abweichung des pU von der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der Verzicht des pU auf die Einteilung der Fragestellungen je nach Eignung für eine Hochdosistherapie bzw. je nach Tumorentität nicht sachgerecht, da abhängig von diesen Faktoren unterschiedliche Therapieoptionen infrage kommen. So kommt beispielsweise eine SZT nur für Patientinnen und Patienten infrage, für die eine Hochdosistherapie geeignet ist. Darüber hinaus ist der Wirkstoff, den der pU als Vergleichstherapie wählt, Axicabtagen-Ciloleucel, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht für die Behandlung des PMBCL zugelassen [2].

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lisocabtagen maraleucel (Stand zum 27.04.2023)
- bibliografische Recherchen zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 27.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 27.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 27.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 27.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 27.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Axicabtagen-Ciloleucel (letzte Suche am 27.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Lisocabtagen maraleucel (letzte Suche am 14.06.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Der pU führt seine Informationsbeschaffung aufgrund der von ihm festgelegten Vergleichstherapie für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel durch. Da er darüber keine RCT zum direkten Vergleich der beiden Wirkstoffe identifiziert, recherchiert er zusätzlich auch nach RCTs für die beiden Wirkstoffe jeweils ohne Einschränkung der eingesetzten Vergleichstherapie. Darüber identifiziert der pU zu Lisocabtagen maraleucel die RCT TRANSFORM (JCAR017-BCM-003) [3-9] und zu Axicabtagen-Ciloleucel die RCT ZUMA-7 (KTE-C19-107) [10,11] jeweils zum Vergleich gegenüber einer Induktionstherapie gefolgt von einer HDCT mit autologer SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (nachfolgend als Induktion + HDCT + autologe SZT bezeichnet). Auf Basis dieser Studien führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich von Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel über den Brückenkompator Induktion + HDCT + autologe SZT durch und leitet auf dieser Basis einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ab. Darüber hinaus stellt der pU zusätzlich die Ergebnisse der Studie TRANSFORM dar und leitet auf dieser Basis einen Zusatznutzen für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber

Induktion + HDCT + autologe SZT ab. Das Vorgehen zum Vergleich auf Basis der Studie TRANSFORM ist dabei in Modul 4 B des Dossiers nicht konsistent (zur Erläuterung siehe Kapitel I 2).

Neben der Evidenz zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT stellt der pU zusätzlich Ergebnisse aus 2 einarmigen Studien zur Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel ergänzend dar. Zu den weiteren Untersuchungen führt der pU weder eine Informationsbeschaffung durch noch bezieht er die Ergebnisse der Studien in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich sowie die 1-armigen Studien zur Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da sie jeweils keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersuchen. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz zum Vergleich gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel sowie zu weiteren Untersuchungen

Adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum adjustierten indirekten Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel anhand der RCTs TRANSFORM und ZUMA-7 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da Axicabtagen-Ciloleucel nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht (zur Erläuterung siehe Kapitel I 2).

Weitere Untersuchungen

Als weitere Untersuchungen stellt der pU in Modul 4 B des Dossiers Ergebnisse zu den 2 einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD (JCAR017-BCM-001) [12] und PILOT (TRANSCEND-NHL-017006) [13,14] zur Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel ergänzend dar. Zu den weiteren Untersuchungen führt der pU weder eine Informationsbeschaffung durch noch bezieht er die Ergebnisse der Studien in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Übereinstimmend mit dem pU werden die Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie als 1-armige Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Vom pU vorgelegte Evidenz zum Vergleich gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT

Die Vergleichstherapie in der Studie TRANSFORM stellt zwar ebenfalls keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA dar, kann jedoch für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung interpretiert werden (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Für den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT wurde neben der vom pU identifizierten Studie TRANSFORM durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine weitere RCT identifiziert.

Die Fragestellungen 2 und 3 der vorliegenden Nutzenbewertung beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt. In die Studie TRANSFORM wurden jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine Hochdosistherapie infrage kam. Die Studie TRANSFORM umfasst somit keine für die Fragestellungen 2 und 3 relevante Patientenpopulation. Zudem weicht die Vergleichstherapie in der Studie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Patientengruppen der Fragestellungen 2 und 3 ab.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt (Fragestellungen 2 und 3), liegen keine Daten vor. Daher wird für die vorliegende Bewertung auf eine Aufteilung der nachfolgenden Abschnitte I 3.1 bis I 4.4 nach Fragestellungen 1 bis 3 verzichtet.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

Für Fragestellung 1 der Nutzenbewertung wird die in folgender Tabelle aufgeführte Studie zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT eingeschlossen (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2).

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologer SZT

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
JCAR017-BCM-003 (TRANSFORM ^c)	ja	ja	nein	ja [3,4]	ja [5,6]	ja [7-9]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. HDCT: Hochdosischemotherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation						

I 3.2 Studiencharakteristika

Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TRANSFORM	RCT, offen, parallel ^b	<p>Patientinnen und Patienten ≥ 18 und ≤ 75 Jahre mit DLBCL NOS (de novo oder tiNHL), HGBl mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangements mit DLBCL-Histologie, PMBCL, THRBCL, oder FL3B gemäß WHO-Klassifikation von 2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für die eine HDCT infrage kommt ▪ mit refraktärer oder rezidivierter Erkrankung^c < 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinientherapie, die einen CD20-Antikörper und ein Anthrazyklin beinhaltete ▪ ECOG-PS ≤ 1 	<p>Lisocabtagen maraleucel (N = 92)</p> <p>Induktion + HDCT + autologe SZT (N = 92)</p>	<p>Screening: < 28 Tage</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lisocabtagen maraleucel: einmalige Infusion, geplant ca. 3–5 Wochen nach Randomisierung ▪ Vergleichstherapie: 3 Zyklen Induktionstherapie zu je 21 Tagen gefolgt von HDCT und autologer SZT, geplant ca. 9–11 Wochen nach Randomisierung <p>Beobachtung^d: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie</p>	<p>53 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Niederlande, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>10/2018 – laufend</p> <p>Datenschnitte: 26.11.2019^e 10.11.2020^f 08.03.2021^g 13.05.2022^h (primäre Analyse)</p>	<p>primär: ereignisfreies Überleben (EFS)</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Im Vergleichsarm der Studie war eine Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel möglich, wenn eines der folgenden Ereignisse eingetreten war: Nichterreichen eines vollständigen oder partiellen Ansprechens bis Woche 9 nach Randomisierung, Krankheitsprogression zu jeglichem Zeitpunkt oder Notwendigkeit einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken ab Woche 18 nach Randomisierung.</p> <p>c. Refraktäre Erkrankung war definiert als Krankheitsprogression oder Rezidiv innerhalb von weniger als 3 Monaten nach Erstlinientherapie; rezidierte Erkrankung war definiert als vollständiges Ansprechen in der Erstlinientherapie gefolgt von einem Rezidiv innerhalb von 3 bis 12 Monaten nach Erstlinientherapie.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. Futility-Analyse, präspezifiziert 9 Wochen nach Randomisierung</p> <p>f. Interimsanalyse beim Vorliegen von 63 % der Gesamttereignisse (75 EFS-Ereignisse), präspezifiziert nach 60 % der Gesamttereignisse (ca. 71 EFS-Ereignisse)</p> <p>g. Interimsanalyse beim Vorliegen von 82 % der Gesamttereignisse (98 EFS-Ereignisse), angefordert durch die FDA nach 80 % der Gesamttereignisse</p> <p>h. primäre Analyse beim Vorliegen von 97 % der Gesamttereignisse (115 EFS-Ereignisse), präspezifiziert nach 119 EFS-Ereignissen (100 % der Gesamttereignisse)</p> <p>SZT: Stammzelltransplantation; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EFS: ereignisfreies Überleben; FL3B: follikuläres Lymphom Grad 3B; HDCT: Hochdosischemotherapie; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NOS: nicht anderweitig spezifiziert; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; tiNHL: transformiertes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; THRBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; WHO: World Health Organisation</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
TRANS-FORM	<p>Zum Screening vor Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> unstimulierte Leukapherese zur Gewinnung peripherer mononukleärer Blutzellen für die Herstellung von Lisocabtagen maraleucel 	
	<p>Lisocabtagen maraleucel einmalige i. v. Gabe 100×10^6 CAR-positiver lebensfähiger T-Zellen an Tag 29 ± 7 nach Randomisierung</p> <p>Prämedikation von Lisocabtagen maraleucel <u>Optionale Brückentherapie zur Krankheitskontrolle zwischen Leukapherese und < 7 Tage vor Lymphozytendepletion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> R-DHAP, R-ICE oder R-GDP (1 Zyklus, siehe rechte Tabellenspalte) nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes lokale Bestrahlung einer einzelnen Läsion oder einer Untergruppe von Läsionen, wenn andere nicht bestrahlte PET-positive Läsionen vorhanden sind <p><u>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis > 2 Tage vor Gabe von Lisocabtagen maraleucel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fludarabin i. v. 30 mg/m^2 KOF und Cyclophosphamid i. v. 300 mg/m^2 KOF täglich für 3 Tage (Beginn 5-7 Tage vor Gabe von Lisocabtagen maraleucel) <p><u>30 bis 60 Minuten vor Gabe von Lisocabtagen maraleucel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Paracetamol 500 bis 650 mg oral und Diphenhydramin 25 bis 50 mg oral oder i. v. oder, falls nicht verfügbar, ein anderes H1-Antihistaminikum 	<p>Induktion + HDCT + autologe SZT <u>Induktionsregime (3 Zyklen zu jeweils 3 Wochen) nach ärztlicher Maßgabe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> R-DHAP <ul style="list-style-type: none"> Rituximab 375 mg/m^2 KOF an Tag 1 Dexamethason 40 mg an Tag 1 bis 4 Cytarabin $2 \times 2000 \text{ mg/m}^2$ KOF i. v. an Tag 2 Cisplatin 100 mg/m^2 KOF i. v. an Tag 1 R-ICE <ul style="list-style-type: none"> Rituximab 375 mg/m^2 KOF an Tag 1 Ifosfamid 5000 mg/m^2 KOF an Tag 2 Etoposid 100 mg/m^2 KOF i. v. an Tag 1 bis 3 Carboplatin AUC 5 (Maximaldosis 800 mg) an Tag 2 R-GDP <ul style="list-style-type: none"> Rituximab 375 mg/m^2 KOF an Tag 1 Dexamethason 40 mg an Tag 1 bis 4 Gemcitabin 1000 mg/m^2 KOF i. v. an Tag 1 und 8 Cisplatin 75 mg/m^2 KOF i. v. an Tag 1 <p><u>bei Erreichen eines partiellen oder kompletten Ansprechens zu Woche 9^a:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HDCT (BEAM-Schema^b) gefolgt von autologer SZT
	<p>Dosisanpassung</p> <ul style="list-style-type: none"> bei Nebenwirkungen der Chemotherapie im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes 	
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> eine gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zell-Therapie oder eine Genterapie <p><u>< 1 Woche vor der Leukapherese:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Prednisonäquivalent $> 20 \text{ mg}$ täglich^c und zytotoxische Chemotherapeutika, die nicht lymphotoxisch sind, sowie intrathekale Chemotherapeutika <p><u>< 2 Wochen vor der Leukapherese:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lymphotoxische Chemotherapeutika, z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Bendamustin Bestrahlung einer einzelnen Läsion, wenn zusätzliche nicht bestrahlte, PET-positive Läsionen vorhanden sind <p><u>< 4 Wochen vor der Leukapherese:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> immunsuppressive Therapien 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
TRANS-FORM	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung (fortgesetzt)</p> <p><u>< 4 Wochen vor Unterzeichnung der Einwilligungserklärung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ experimentelle Wirkstoffe^d und Bestrahlung bei fortschreitender Erkrankung in den bestrahlten Läsionen oder wenn zusätzliche nicht bestrahlte, PET-positive Läsionen vorhanden sind <p><u>< 6 Wochen vor Studienbehandlung^e</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische immunstimulierende Mittel, z. B. Interferon und IL-2 <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische Therapien und Immunsuppressiva^{f, g} 	
	<p>a. Die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm konnten unter folgenden Bedingungen auf eine Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel umgestellt werden: Ausbleiben eines partiellen oder kompletten Ansprechens zu Woche 9, Krankheitsprogression zu jedem Zeitpunkt der Studie, Notwendigkeit einer Folgetherapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken ab Woche 18 nach Randomisierung</p> <p>b. bestehend aus Carmustin (bzw. in Japan Ranimustin) 300 mg/m² KOF an Tag 1, Etoposid 200 mg/m² KOF an Tag 2 bis 5, Cytarabin 200 mg/m² KOF an Tag 2 bis 5, Melphalan 140 mg/m² KOF an Tag 6</p> <p>c. ein physiologischer Ersatz, topische und inhalierte Steroide waren zulässig</p> <p>d. außer wenn ein fehlendes Ansprechen oder eine Krankheitsprogression unter diesem Wirkstoff dokumentiert wurde und mindestens 3 Halbwertszeiten dieses Wirkstoffs bis zum Zeitpunkt der Leukapherese verstrichen sind</p> <p>e. oder nicht erlaubt innerhalb von 5 Halbwertszeiten des Medikaments, je nachdem, was kürzer ist</p> <p>f. außer in lebensbedrohlichen Situationen, für andere Indikationen oder zum Management von Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Intervention</p> <p>g. für Patientinnen und Patienten, die Lisocabtagen maraleucel erhalten haben: bis zum Ausbleiben des Ansprechens, Beginn einer Folgetherapie oder 1 Jahr nach Studienhandlung, je nachdem, was zuerst eintritt</p> <p>BEAM: Carmustin (BCNU), Etoposid, Cytarabin und Melphalan; CAR: Chimeric Antigen Receptor; CD19: Cluster of Differentiation 19; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; HDCT: Hochdosischemotherapie; IL-2: Interleukin-2; IL-6R: Interleukin-6-Rezeptor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SZT: Stammzelltransplantation</p>	

Studiendesign

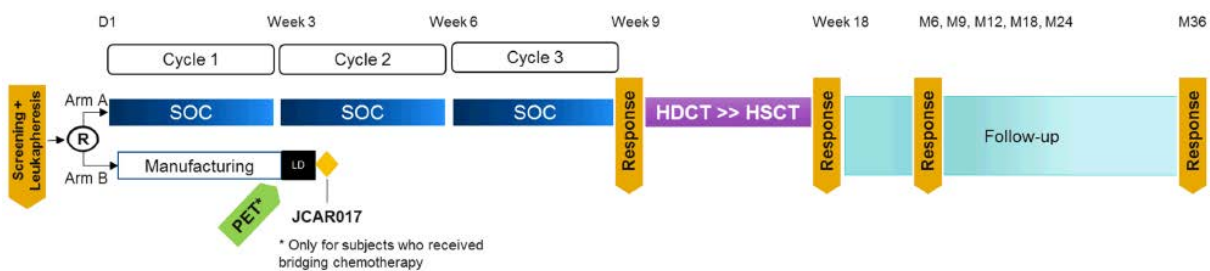
Die Studie TRANSFORM ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBL, PMBCL, FL3B oder T-Zell/Histiozyten-reichem großzelligem B-Zell-Lymphom (THRBCL) gemäß Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2016.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie einschließlich eines gegen Cluster of Differentiation 20 (CD20) gerichteten Antikörpers und eines Anthrazyklins aufweisen. Eine Hochdosistherapie musste für eingeschlossene Patientinnen und Patienten infrage kommen. Patientinnen und Patienten durften zu Studieneintritt höchstens 75 Jahre alt sein, mussten sich in einem guten Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von

0 oder 1 befinden und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Von der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit bedeutsamer kardiovaskulärer Erkrankung innerhalb der vorangegangenen 6 Monate sowie Patientinnen und Patienten, für die eine allogene SZT vorgesehen war.

Insgesamt wurden 184 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel (N = 92) oder zu Induktion + HDCT + autologe SZT (N = 92) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (rezidiert [vollständiges Ansprechen auf die Erstlinientherapie gefolgt von einem Rezidiv innerhalb von ≥ 3 und < 12 Monaten nach Erstlinientherapie] vs. refraktär [Krankheitsprogression oder Rezidiv innerhalb von < 3 Monaten nach Erstlinientherapie]) und nach sAAPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).

Im Vorfeld der Behandlung waren in der Studie TRANSFORM Vorbereitungen zur patientenindividuellen Herstellung von Lisocabtagen maraleucel erforderlich. Details zum Ablauf der Studie sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt.



Abbreviations: D = day; HDCT = high dose chemotherapy; HSCT = hematopoietic stem cell transplant; LD = lymphodepleting chemotherapy; M = month; PET = positron emission tomography; R = randomization; SOC = standard of care.

Abbildung 1: Studienschema der Studie TRANSFORM [7]

Im Rahmen der Untersuchungen zum Studieneinschluss erfolgte bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Leukapherese zur Entnahme von peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) für die Herstellung von Lisocabtagen maraleucel. Für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die im Rahmen der Studie unter bestimmten Voraussetzungen auf eine Therapie mit Lisocabtagen maraleucel umgestellt werden konnten, stand diese daher innerhalb eines kurzen Zeitraums zur Verfügung. In der Studie betrug der Zeitraum von der Bestätigung, dass Lisocabtagen maraleucel als Folgetherapie verabreicht werden sollte, bis zur Infusion für die betroffenen Patientinnen und Patienten im Median etwa 15 Tage. In der Studie TRANSFORM wurde die Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel damit schneller verabreicht als es in der klinischen Versorgung möglich wäre, da dort nach Therapieentscheidung für eine Folgetherapie mit Chimeric-Antigen-Receptor(CAR)-T-Zellen diese zunächst hergestellt werden müssen.

Die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation [15]. Zwar sind gemäß Fachinformation Patientinnen und Patienten mit THRBCL nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet von Lisocabtagen maraleucel umfasst, allerdings wurden in die Studie nur vereinzelt Patientinnen und Patienten mit THRBCL eingeschlossen (siehe Tabelle 9). In der Zeit zwischen Randomisierung und Lymphozytendepletion konnten die Patientinnen und Patienten bei Bedarf eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) in Form einer Chemoimmuntherapie entsprechend 1 Zyklus der Induktionstherapie im Vergleichsarm (d. h. R-DHAP, R-ICE oder R-GDP) oder in Form einer lokalen Bestrahlung erhalten.

Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zunächst eine Induktionstherapie mit 3 Zyklen unter Auswahl von R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin) oder R-GDP (Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin) nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 9 nach Randomisierung ein partielles oder komplettes Ansprechen auf die Therapie erreichten, erhielten anschließend eine HDCT und eine autologe SZT. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgte dabei anhand einer zentralen Beurteilung durch ein Independent Review Committee (IRC) auf Basis von prädefinierten Kriterien einer Leitlinie des Sponsors auf Grundlage der Lugano-Klassifikation [16]. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 9 nicht mindestens ein partielles Ansprechen auf die Induktionstherapie anhand dieser Kriterien erreichten, konnten Lisocabtagen maraleucel als Folgetherapie erhalten. Dabei war analog zum Interventionsarm auch im Vergleichsarm eine Brückentherapie erlaubt. Die Behandlung im Vergleichsarm der Studie sowie das Vorgehen zur Folgetherapie bei Nichtansprechen entspricht weitgehend den Vorgaben für das Therapieregime gemäß S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem DLBCL und verwandten Entitäten [17].

Antineoplastische Folgetherapien lagen in beiden Studienarmen im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes und waren ohne Einschränkung möglich. Für die Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms war wie oben beschrieben eine Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel unter bestimmten Voraussetzungen möglich (zur Erläuterung siehe auch Textabschnitt zu den Angaben zu Folgetherapien).

Gemäß Angabe des pU in Modul 4 B des Dossiers werden alle Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Studie TRANSFORM mit Lisocabtagen maraleucel behandelt wurden, nach Austritt aus der Studie aufgefordert, an der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 [18] teilzunehmen. In dieser Studie sollen mögliche Langzeitnebenwirkungen im Zusammenhang mit Lisocabtagen maraleucel erfasst werden. Eine Nachbeobachtung im

Rahmen dieser Studie ist für bis zu 15 Jahre ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Lisocabtagen maraleucel vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie TRANSFORM war das ereignisfreie Überleben (EFS), operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis Tod, Krankheitsprogression, Ausbleiben eines vollständigen Ansprechens (CR) oder partiellen Ansprechens (PR) bis Woche 9 nach der Randomisierung oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung von Erwachsenen mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Induktionstherapie mit Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron und Etoposid (MINE) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht mit Induktionstherapie, Hochdosistherapie und SZT somit aus mehreren Komponenten. Für das im Vergleichsarm der Studie TRANSFORM eingesetzte Regime liegt ein Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für die Induktionstherapie vor (R-DHAP, R-ICE oder R-GDP anstelle von MINE), nicht aber für die Hochdosischemotherapie und die SZT.

Rituximab- und platinbasierte Induktionsregime, wie die in der Studie TRANSFORM eingesetzten Regime R-DHAP, R-ICE und R-GDP, haben sich seit langem in der klinischen Versorgungspraxis im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgesetzt [17,19]. Es liegen keine Anzeichen dafür vor, dass eine Induktionstherapie mit diesen Regimen weniger effektiv ist als eine Induktionstherapie mit MINE. Daher kann die Studie TRANSFORM in dieser spezifischen Datenkonstellation für die Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden, obwohl die in der Studie eingesetzten Induktionsregime nicht dem MINE-Schema entsprechen. Die Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde, wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2). Zudem lassen sich auf Basis der Ergebnisse der Studie aus diesem Grund keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Datenschnitte

Für die laufende Studie TRANSFORM wurden bislang 4 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 26.11.2019: präspezifizierte Futility-Analyse, geplant 9 Wochen nach Randomisierung
- 2. Datenschnitt vom 10.11.2020: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Auftreten von 60 % der erwarteten Ereignisse für das EFS (ca. 71 Ereignisse), durchgeführt nach 75 Ereignissen
- 3. Datenschnitt vom 08.03.2021: von der Food and Drug Administration (FDA) nach 80 % der Gesamttereignisse angeforderte Interimsanalyse, durchgeführt nach 98 Ereignissen
- 4. Datenschnitt vom 13.05.2022: präspezifizierte primäre Analyse, geplant nach 119 EFS-Ereignissen (100 % der erwarteten Ereignisse), durchgeführt nach 115 Ereignissen

Weitere Zwischenauswertungen bis zur finalen Analyse sind gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Gemäß Planung ist das Studienende vorgesehen, wenn der letzte Patient bzw. die letzte Patientin die geplante Beobachtung nach Behandlungsende von etwa 37 Monaten erreicht hat oder in die Langzeitnachbeobachtungsstudie eintritt. In Modul 4 B des Dossiers gibt der pU den 08.12.2023 als geschätztes Studienende an.

Die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 13.05.2022 (primäre Analyse) wurden vom pU für seine Bewertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht und dieser Datenschnitt wird im Folgenden analog zum Vorgehen des pU zur Bewertung aller Endpunkte herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
TRANSFORM	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung
Morbidität	
Scheitern des kurativen Ansatzes bzw. ereignisfreies Überleben (EFS)	bis zu 36 Monate (\pm 14 Tage) nach Randomisierung oder bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung, je nachdem, was früher eintritt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS)	bis zu 36 Monate (\pm 14 Tage) nach Randomisierung oder bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung, je nachdem, was früher eintritt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Rückzug der Einwilligungserklärung, je nachdem, was früher eintritt
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis zu 36 Monate (\pm 14 Tage) nach Randomisierung oder bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung, je nachdem, was früher eintritt
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	Interventionsarm: bis 90 Tage nach Infusion von Lisocabtagen maraleucel oder bis Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem, was früher eintritt ^{a, b, c} Vergleichsarm: bis 90 Tage nach letzter Dosis der Chemotherapie oder bis Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem, was früher eintritt ^{a, b, d}
<p>a. In Modul 4 B finden sich diskrepante Angaben zur Nachbeobachtung nach Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie einschließlich Behandlungswechsel aus dem Vergleichsarm zu Lisocabtagen maraleucel; aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass Ereignisse nach Beginn einer Folgetherapie, einschließlich einer Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel, nicht in die vorliegenden Auswertungen eingehen.</p> <p>b. UEs, die den Prüferinnen und Prüfern mitgeteilt werden, und die nach ihrer Einschätzung als Folge der Studienbehandlung eingestuft werden, werden unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens bis zu 36 Monate nach Randomisierung zusätzlich erfasst.</p> <p>c. Im Interventionsarm war eine Nachbeobachtung bei Patientinnen und Patienten, die nur eine Lymphodepletion und keine darauffolgende Gabe von Lisocabtagen maraleucel erhielten, nur für 30 Tage vorgesehen.</p> <p>d. Für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die eine Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel erhielten, erfolgte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen eine Nachbeobachtung bis 90 Tage nach der Infusion. Diese Beobachtungen gehen in die Auswertungen der vorliegenden Bewertung nicht ein.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

In der Studie TRANSFORM ist lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Nachbeobachtung bis zum Studienende vorgesehen.

Für das EFS und die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist eine Nachbeobachtung für bis zu 36 Monate nach Randomisierung vorgesehen. Dabei ergibt sich eine weitere systematische Verkürzung der Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte dadurch, dass die Nachbeobachtung mit dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie beendet wurde.

Die Beobachtungszeiten für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind ebenfalls systematisch verkürzt, da sie im Interventionsarm lediglich für den Zeitraum bis zur Infusion von Lisocabtagen maraleucel und im Vergleichsarm lediglich bis zur letzten Dosis der Chemotherapie (zuzüglich bis zu 90 Tage) bzw. jeweils bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie erhoben wurden. Ausschließlich UEs, die Prüferinnen und Prüfern mitgeteilt wurden und nach deren Einschätzung durch die Studienbehandlung bedingt sind, wurden unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens für bis zu 36 Monate nach Randomisierung zusätzlich erfasst.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lisocabtagen maraleucel N ^a = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N ^a = 92
Studie TRANSFORM		
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (13)	54 (14)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	56 (61)	67 (73)
≥ 65 bis < 75 Jahre	36 (39)	23 (25)
≥ 75 Jahre	0 (0)	2 (2)
Geschlecht [w / m], %	52 / 48	34 / 66
Abstammung, n (%)		
weiß	54 (59)	55 (60)
asiatisch	10 (11)	8 (9)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (4)	3 (3)
andere	2 (2)	1 (1)
keine Angabe	22 (24)	25 (27)
Region, n (%)		
USA	58 (63)	57 (62)
Europa	29 (32)	31 (34)
Japan	5 (5)	4 (4)
ECOG PS zu Studienbeginn, n (%)		
0	46 (50)	49 (53)
1	45 (49)	41 (45)
2	1 (1)	2 (2)
NHL-Typ ^b , n (%)		
DLBCL NOS	60 (65)	58 (63)
de novo	53 (58)	50 (54)
tiNHL	7 (8)	8 (9)
HGBL ^c	22 (24)	21 (23)
Double-Hit-Lymphom	9 (10)	14 (15)
Triple-Hit-Lymphom	13 (14)	6 (7)
PMBCL	8 (9)	9 (10)
primär refraktäres PMBCL	5 (5 ^d)	7 (8 ^d)
THRBCL	1 (1)	4 (4)
FL3B	1 (1)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucl vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lisocabtagen maraleucl N ^a = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N ^a = 92
Krankheitsdauer		
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	7,6 [6,0; 11,2]	7,7 [5,7; 10,4]
Zeit von Bestätigung eines kompletten Ansprechens in der Erstlinientherapie bis zum Rezidiv [Monate], Median [Q1; Q3] ^e	5,9 [4,9; 8,8]	5,1 [3,0; 8,2]
Zeit zwischen letztem Rezidiv und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3] ^f	1,2 [0,8; 1,6]	1,1 [0,9; 1,6]
Status des vorherigen Ansprechens, n (%)		
Refraktär ^g	67 (73)	70 (76)
Rezidiert ^h	25 (27)	22 (24)
sAAIPI zu Studienbeginn, n (%)		
0 oder 1	56 (61)	55 (60)
2 oder 3	36 (39)	37 (40)
Ann-Arbor-Stadium, n (%)		
I	8 (9)	14 (15)
II	16 (17)	15 (16)
III	18 (20)	13 (14)
IV	50 (54)	50 (54)
ZNS-Beteiligung, n (%)	1 (1)	3 (3)
Therapieabbruch, n (%) ⁱ	11 (12)	55 (60)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. gemäß WHO-Kriterien von 2016</p> <p>c. gemäß Einschlusskriterien der Studie: HGBl mit MYC- und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangement mit DLBCL-Histologie (Double-/Triple-Hit-Lymphom [DHL/THL])</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Angaben basieren auf Ergebnissen derjenigen Patientinnen und Patienten, die unter der Erstlinientherapie ein vollständiges Ansprechen erreicht hatten (30 vs. 28).</p> <p>f. Angaben basieren auf Ergebnissen von jeweils 51 Patientinnen und Patienten je Studienarm.</p> <p>g. Refraktäre Erkrankung war definiert als Krankheitsprogression oder Rezidiv innerhalb von weniger als 3 Monaten nach Erstlinientherapie.</p> <p>h. Rezidierte Erkrankung war definiert als vollständiges Ansprechen in der Erstlinientherapie gefolgt von einem Rezidiv innerhalb von 3 bis 12 Monaten nach Erstlinientherapie</p> <p>i. Die Angaben beziehen sich auf den Abbruch der Behandlungsperiode, die bis Woche 18 nach Randomisierung dauerte und auch Therapieabbrüche enthält. Häufige Gründe für den Abbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: fehlende Wirksamkeit (0 vs. 28 Patientinnen oder Patienten), Rezidiv (6 vs. 15 Patientinnen oder Patienten), andere Gründe (0 vs. 5 Patientinnen oder Patienten)</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucl vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Lisocabtagen maraleucl N ^a = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N ^a = 92
DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; HGBl: hochmalignes B-Zell-Lymphom; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NOS: not otherwise specified; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sAAIPI: sekundärer altersadjustierter internationaler prognostischer Index; SD: Standardabweichung; THRBCL: T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; tiNHL: transformiertes indolentes Non-Hodgkin-Lymphom; w: weiblich; ZNS: zentrales Nervensystem		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie TRANSFORM weitgehend vergleichbar. Das mittlere Alter lag bei etwa 56 Jahren, wobei in den Interventionsarm mit 39 % mehr ältere Patientinnen und Patienten (≥ 65 Jahren) eingeschlossen waren als in den Vergleichsarm mit 27 %. Zudem wurden in den Interventionsarm mit 52 % mehr Frauen eingeschlossen als in den Vergleichsarm mit 34 %. Die Patientinnen und Patienten waren mehrheitlich weißer Abstammung und wurden ausschließlich in Europa, den USA oder Japan rekrutiert. Die Erkrankung war bei der Mehrheit ein DLBCL (etwa 64 %) oder ein HGBl (etwa 24 %); Patientinnen und Patienten mit PMBCL, THRBCL oder FL3B waren nur zu deutlich geringeren Anteilen eingeschlossen, wobei insgesamt nur 1 Patientin bzw. Patient mit FL3B eingeschlossen wurde. Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren seit der Erstdiagnose im Median etwa 8 Monate vergangen. Die meisten Patientinnen und Patienten hatten eine refraktäre Erkrankung (etwa 75 %). Bei denjenigen, die in der Erstlinientherapie als bestes Ansprechen ein CR erreicht hatten (etwa 32 %), war das Rezidiv im Median etwa 6 bzw. 5 Monate danach aufgetreten. Mit etwa 60 % wies die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ein niedriges bis niedrig-intermediäres Risiko gemäß prognostischem Index auf (sAAIPI 0 oder 1).

Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Behandlungsperiode waren fehlende Wirksamkeit (0 % vs. 30 %) und Auftreten eines Rezidivs (7 % vs. 16 %). Zum Anteil der Studienabbrüche zu jeglichem Zeitpunkt liegen im Dossier des pU keine Angaben vor. Für die Bewertung wird davon ausgegangen, dass bis zum vorliegenden Datenschnitt Studienabbrüche nur in geringem Maße aufgetreten sind (siehe Abbildung 2 in I Anhang B.1). Für die vorliegende Bewertung ergibt sich aus den fehlenden Angaben zum Studienabbruch keine Konsequenz.

Behandlungsverlauf und verabreichte Therapien

Tabelle 10 zeigt den Behandlungsverlauf und die verabreichten Therapien in der vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Studie.

Tabelle 10: Angaben zu Therapieverlauf und verabreichten Therapien – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie verabreichte Therapie Kategorie	Lisocabtagen maraleucel N = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 91
Studie TRANSFORM		
Brückentherapie, n (%)	58 (63)	– ^a
Grund für Überbrückungstherapie, n (%)		
hohe Tumorlast	28 (30)	–
rasche Progression	23 (25)	–
sonstiger Grund	7 (8)	–
Therapieregime für Brückentherapie, n (%)		
R-DHAP	13 (14)	
R-ICE	29 (32)	
R-GDP	16 (17)	
Lymphodepletion, n (%)	90 (98)	– ^a
Infusion von Lisocabtagen maraleucel, n (%)	90 (98)	– ^a
Induktionstherapie		91 (100)
Initiales Therapieregime für Induktionstherapie, n (%)		
R-DHAP	–	15 (17)
R-ICE	–	58 (64)
R-GDP	–	18 (20)
Wechsel des Therapieregimes, n (%)	–	12 (13)
Grund für Wechsel des Therapieregimes, n (%)		
unerwünschtes Ereignis	–	4 (4)
suboptimales Ansprechen	–	5 (6)
sonstiger Grund	–	3 (3)
HDCT, n (%)	–	43 (47)
autologe SZT, n (%)	–	43 (47)
a. Im Vergleichsarm erhielten 60 Patientinnen und Patienten Lisocabtagen maraleucel als Folgetherapie. Von diesen erhielten 11 (18 %) zuvor eine Brückentherapie.		
HDCT: Hochdosischemotherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; SZT: Stammzelltransplantation		

Im Interventionsarm erhielten 63 % der Patientinnen und Patienten eine Brückentherapie, mehrheitlich aufgrund hoher Tumorlast (30 %) oder rascher Progression (25 %). Das häufigste

hierbei eingesetzte Therapieregime war R-ICE (32 %). Fast alle Patientinnen und Patienten des Interventionsarms erhielten im Behandlungsverlauf eine Lymphodepletion gefolgt von Infusion mit Lisocabtagen maraleucl (98 %).

Im Vergleichsarm erhielten fast alle Patientinnen und Patienten eine Induktionstherapie. Das häufigste hierbei eingesetzte Therapieregime war R-ICE (64 %). Ein Wechsel des Therapieregimes fand bei 13 % der Patientinnen und Patienten statt, überwiegend aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (4 %) oder suboptimalen Ansprechens (6 %). Eine HDCT gefolgt von autologer SZT erhielten 47 % der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und (soweit verfügbar) die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Lisocabtagen maraleucel N = 92 ^a	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 92 ^a
TRANSFORM		
Behandlungsdauer [Tage] ^b		
Median [Q1; Q3]	34,0 [31,0; 36,0]	R-DHAP: 46,0 [42,0; 64,0] ^c R-ICE: 62,0 [42,0; 66,0] ^c R-GDP: 61,5 [21,0; 66,5] ^c
Mittelwert (SD)	36,6 (12,4)	R-DHAP: 49,4 (17,9) ^c R-ICE: 55,0 (15,7) ^c R-GDP: 47,9 (22,4) ^c
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^d		
Median [Q1; Q3]	17,5 [13,3; 22,3]	17,5 [9,6; 21,6]
Mittelwert (SD)	18,1 (7,6)	16,4 (8,5)
Scheitern des kurativen Ansatzes bzw. ereignisfreies Überleben		k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS)		k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		k. A.
Nebenwirkungen		k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Angegeben ist die Zeit von der Randomisierung bis zur Infusion von Lisocabtagen maraleucel (im Interventionsarm) bzw. bis zur letzten Dosis der Induktionstherapie (im Vergleichsarm). Die Zeit von der Randomisierung bis zur autologen SZT im Vergleichsarm ist im Dossier des pU nicht angegeben.</p> <p>c. Angaben basieren auf denjenigen Patientinnen und Patienten, die mindestens einen Behandlungszyklus des jeweiligen Regimes erhielten (R-DHAP: n = 15; R-ICE: n = 63; R-GDP: n = 24). Ein Wechsel des Induktionsregimes war bei Toxizität oder unzureichendem Ansprechen nach Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes möglich.</p> <p>d. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Studienende aller Patientinnen und Patienten berechnet.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HDCT: Hochdosischemotherapie; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Im Interventionsarm betrug die Zeit zwischen Randomisierung und Abschluss der Behandlung mit der Infusion von Lisocabtagen maraleucel im Median 34 Tage. Dies entspricht der gemäß Studienprotokoll vorgesehenen Dauer von 29 ± 7 Tagen. Für den Vergleichsarm liegen im Dossier des pU keine Angaben zur Zeit bis zum Abschluss der Behandlung mit der autologen

SZT vor; die Zeit zwischen der Randomisierung und der letzten Dosis der Induktionstherapie betrug je nach Regime im Median zwischen 46 und 62 Tage. Angaben zur Behandlungsdauer im Vergleichsarm bis zum Abschluss der Behandlung mit der autologen SZT liegen zwar nicht vor, HDCT und autologe SZT waren gemäß Studienplanung jedoch zu einem festen Zeitpunkt etwa 4 Wochen nach dem Beginn der letzten Dosis der Induktionschemotherapie vorgesehen. Daher wird davon ausgegangen, dass die Therapiestrategie bei Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm etwa 3 bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Induktionschemotherapie beendet wurde.

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben betrug zum vorliegenden Datenschnitt in beiden Studienarmen etwa 18 Monate. Zu allen weiteren Endpunkten liegen im Dossier des pU keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor.

Die Nachbeobachtung für das Scheitern des kurativen Ansatzes bzw. das EFS sollte gemäß Studienplanung für einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten ab Randomisierung erfolgen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts vom 13.05.2022 wirkt sich diese gemäß Studienplanung verkürzte Beobachtungsdauer jedoch nicht aus, da zu diesem Zeitpunkt noch kein Patient bzw. keine Patientin mehr als 36 Monate beobachtet wurde (siehe I Anhang B.2 Abbildung 5).

Die Nachbeobachtung der Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität war gemäß Studienplanung zwar ebenfalls für ca. 36 Monate vorgesehen, wurde jedoch bei Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie abgebrochen, woraus sich systematisch verkürzte Beobachtungszeiten im Vergleich zum Gesamtüberleben ergeben.

Die Nachbeobachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurde ebenfalls bei Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie abgebrochen und war zusätzlich an die Zeit von der Randomisierung bis zur Infusion von Lisocabtagen maraleucel (im Interventionsarm) bzw. bis zur letzten Dosis der Chemotherapie (im Vergleichsarm) zuzüglich bis zu 90 Tage geknüpft (siehe Tabelle 8). Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum liegen für diese Endpunkte somit nicht vor. Obwohl der pU weder endpunktspezifische Beobachtungsdauern noch ausreichende Informationen zur Behandlungsdauer bis einschließlich der autologen SZT im Vergleichsarm vorlegt, lässt sich auf Basis der verfügbaren Angaben hinreichend sicher ableiten, dass die Beobachtungsdauern verkürzt sowie zwischen den Studienarmen unterschiedlich sind.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie Art der Therapie	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Lisocabtagen maraleucel N = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 92
TRANSFORM		
Gesamt	30 (32,6)	65 (70,7)
systemische antineoplastische Therapie	30 (32,6)	23 (25,0)
Stammzelltransplantation	10 (10,9)	2 (2,2)
autolog	3 (3,3)	0 (0)
allogen	7 (7,6)	2 (2,2)
perkutane Strahlentherapie	4 (4,3)	0 (0)
chirurgische Krebsbehandlung	0 (0)	0 (0)
Lisocabtagen maraleucel	–	60 (65,2) ^a
<p>a. Der Zeitraum von der Bestätigung, dass Lisocabtagen maraleucel als Folgetherapie verabreicht werden sollte, bis zur Infusion betrug im Median [Q1; Q3] etwa 15 [13; 23] Tage. Von den 60 Patientinnen und Patienten die als Folgetherapie Lisocabtagen maraleucel erhielten, erhielten 11 (18 %) zuvor eine Brückentherapie.</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

In der Studie TRANSFORM waren Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkungen erlaubt. Insgesamt erhielten im Interventionsarm 30 (33 %) und im Vergleichsarm 65 (71 %) der Patientinnen und Patienten mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten, bei denen ein anderes EFS-Ereignis als Tod auftrat (40 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 69 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, siehe Tabelle 16), bedeutet dies, dass im Interventionsarm 75 % und im Vergleichsarm 94 % dieser Patientinnen und Patienten mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie erhielten.

Im Interventionsarm erhielten alle Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie eine systemische antineoplastische Therapie. Bei 10 (33 %) dieser Patientinnen und Patienten war die Folgetherapie mit einer SZT verbunden. Detaillierte Angaben dazu, welche systemischen antineoplastischen Therapien verabreicht wurden, liegen im Dossier nicht vor. Eine perkutane Strahlentherapie wurde bei 4 (13 %) der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie eingesetzt.

Im Vergleichsarm konnten die Patientinnen und Patienten nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes im Rahmen der Studie eine Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel erhalten, wenn durch das IRC bestätigt wurde, dass mindestens eines der folgenden Ereignisse eingetreten war:

- Nichterreichen eines CR oder PR bis Woche 9 nach Randomisierung (nach 3 Zyklen der Induktionstherapie)
- Krankheitsprogression zu jeglichem Zeitpunkt
- Notwendigkeit einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken ab Woche 18 nach Randomisierung

Eine Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel erhielten 60 (92 %) der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarmes, die eine Folgetherapie erhielten. Bei 2 Drittel dieser Patientinnen und Patienten erfolgte die Bestätigung, dass Lisocabtagen maraleucel als Folgetherapie verabreicht werden sollte, bereits vor HDCT und autologer SZT.

Zur Therapie des ≥ 2 . Rezidivs wird gemäß Leitlinie eine gegen CD19 gerichtete Therapie mit CAR-T-Zellen empfohlen, falls diese nicht bereits in der Zweitlinientherapie erfolgt ist [17]. Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die Behandlung des ≥ 2 . Rezidivs zwar weitere CAR-T-Zell-Therapien zugelassen, jedoch nicht für alle Tumorentitäten, die in die Studie TRANSFORM eingeschlossen wurden. Zudem wurde im Rahmen der Untersuchungen zum Studieneinschluss für alle Patientinnen und Patienten bereits eine Leukapherese für die Produktion von Lisocabtagen maraleucel durchgeführt, sodass diese CAR-T-Zell-Therapie innerhalb eines kurzen Zeitraums zur Verfügung stand. Wie bereits beschrieben ist daher davon auszugehen, dass in der Studie TRANSFORM die Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel schneller verabreicht wurde, als es in der klinischen Versorgung möglich wäre.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass Folgetherapien in der Studie TRANSFORM adäquat umgesetzt wurden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TRANSFORM	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TRANSFORM als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass auf Grundlage der Charakteristika der eingeschlossenen Bevölkerungsgruppen in der Studie TRANSFORM sowie der teilnehmenden Studienzentren davon ausgegangen werden könne, dass die Ergebnisse der Studie vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie sei u. a. in Deutschland (etwa 6,5 % der randomisierten Patientinnen und Patienten) und anderen westlichen Industrieländern (Europa und Nordamerika) durchgeführt worden, wobei der Großteil der Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung sei (ca. 60 %).

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes
 - Symptomatik, erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale (FACT-LymS)
 - Gesundheitszustand, erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom
 - neurologische Toxizität
 - schwere neurologische Toxizität
 - schwere Infektionen
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie TRANSFORM Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Endpunkte														
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-Lyms)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom ^c	Schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom ^d	Neurologische Toxizität ^e	Schwere neurologische Toxizität ^f	Schwere Infektionen ^g	Weitere spezifische UEs ^h	
TRANSFORM	ja	ja	nein ⁱ	nein ⁱ	nein ⁱ	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben; umfasst die Ereignisse Tod beliebiger Ursache, Krankheitsprogression, Ausbleiben des Ansprechens (CR oder PR wird nicht erreicht) bis Woche 9 nach Randomisierung, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken, je nachdem, was zuerst eintritt; zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. operationalisiert über UEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom</p> <p>d. operationalisiert über SUEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom; die Operationalisierung als schwere UEs ist für diesen Endpunkt wegen Abweichung von der Schweregradeinteilung nach CTCAE-Kriterien und damit einhergehenden diskrepanten Ergebnissen zu SUEs nicht verwertbar; zur Erläuterung siehe nachfolgenden Text</p> <p>e. operationalisiert über UEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>f. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>g. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>h. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse: Durchfall (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs), Akute Nierenschädigung (PT, SUEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) und Lymphopenie (PT, schwere UEs)</p> <p>i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text</p> <p>CR: vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-LyMS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PR: partielles Ansprechen; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>															

Anmerkung zu Endpunkten

Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Betrachtung von Ereignisrate und Ereigniszeitanalyse

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich. Das Nichterreichen einer Remission bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter Remission bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der aktuellen Therapielinie stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine Kuration in einer folgenden Therapielinie zwar weiterhin grundsätzlich möglich, jedoch weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

In der Studie TRANSFORM wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie TRANSFORM, dem kombinierten Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS), erfasst wurden. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (im Folgenden als Ereignisrate bezeichnet) sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (EFS) herangezogen. Die Operationalisierung des Endpunkts wird nachfolgend erläutert.

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

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

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, umfasst die Therapiestrategie im Vergleichsarm der Studie TRANSFORM eine Erhebung des Ansprechens nach der Induktionstherapie, die maßgeblich für den weiteren Ablauf der Behandlung ist. Sofern Patientinnen und Patienten zu Woche 9 nach Randomisierung ein partielles oder komplettes Ansprechen auf die Induktionstherapie erreichen, können sie anschließend eine HDCT und eine autologe SZT erhalten und damit das Therapieregime im Vergleichsarm abschließen. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 9 nicht mindestens ein partielles Ansprechen auf die Induktionstherapie erreichen, erhalten hingegen keine HDCT mit anschließender autologer SZT. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt dabei anhand einer zentralen Beurteilung durch das IRC auf Basis von prädefinierten Kriterien einer Leitlinie des Sponsors auf Grundlage der Lugano-Klassifikation [16]. Dieses

Vorgehen bei Nichtansprechen entspricht weitgehend den Vorgaben für das Therapieregime im Vergleichsarm der Studie gemäß S3-Leitlinie der AWMF [17]. Die Komponente Nichterreichen eines CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung im kombinierten Endpunkt als Ereignis zu erfassen wird für das Abbilden des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes insgesamt als adäquat eingeschätzt.

Für den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken als Komponente des kombinierten Endpunkts bleibt unklar, ob dieses Ereignis per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt, ohne dass zuvor eine Krankheitsprogression als qualifizierendes Ereignis festgestellt wurde. Der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken wurde im EFS jedoch nur vereinzelt als Ereignis erfasst, da vorwiegend die Krankheitsprogression das qualifizierende Ereignis für den Endpunkt darstellte (siehe Tabelle 16). Zudem waren gemäß Angaben in den Studienunterlagen für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten die Gründe für den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken überwiegend ein Progress (79 von 95 Patientinnen und Patienten mit Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie in beiden Studienarmen [83 %]) oder im Vergleichsarm eine bestehende Resterkrankung, die es nicht erlaubte, eine HDCT durchzuführen (8 von 65 Patientinnen und Patienten [12 %]). Diese Ereignisse stellen bereits eigenständige qualifizierende Ereignisse für den kombinierten Endpunkt dar und gehen somit direkt in diesen ein.

Operationalisierung umfasst potenziell nicht alle Progressionsereignisse

Neben Progressionsereignissen und dem Nichterreichen eines CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung bedeutet auch das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes (d. h. im vorliegenden Fall zu Erhebungszeitpunkten ab Woche 18 nach Randomisierung). Das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie wird im Endpunkt EFS in der Studie TRANSFORM jedoch nicht erfasst. In der vorliegenden Operationalisierung werden im EFS zwar das Nichterreichen eines CR oder PR zu Woche 9 sowie das Auftreten eines Progresses zu jeglichem Zeitpunkt erfasst, nicht jedoch das Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie.

Um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes umfassend abzubilden, müsste im EFS auch das Nichterreichen eines CR zu Woche 18 als eigenständiges qualifizierendes Ereignis erfasst werden, zusätzlich zu den anderen bereits eingehenden Ereignissen (Tod jeglicher Ursache, Nichterreichen eines CR oder PR zu Woche 9 nach der Randomisierung oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken). Darunter würden Patientinnen und Patienten mit PR zu Woche 9 fallen, bei denen nachfolgend im Studienverlauf kein Progress und somit kein qualifizierendes Ereignis für den Endpunkt EFS auftritt. Für die Ereigniszeitanalyse würde es zudem bedeuten, dass für Patientinnen und

Patienten, die zu Woche 18 kein CR erreicht haben, aber einen Progress im weiteren Studienverlauf erfahren, das qualifizierende Ereignis bereits zu Woche 18 erreicht ist. Aus dem Dossier des pU geht nicht hervor, für wie viele der Patientinnen und Patienten in der Studie TRANSFORM dies zutrifft.

Das EFS wird trotz dieser Unsicherheit näherungsweise als Endpunkt zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes herangezogen. Dies erscheint in der vorliegenden Datensituation gerechtfertigt, weil aus Modul 4 B des Dossiers hervorgeht, dass nach dem Abschluss der Behandlung in beiden Armen zu Woche 18 nur wenige Patientinnen und Patienten ein PR als bestes Ansprechen (BOR) aufwiesen (6 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 15 im Vergleichsarm). Aus den Angaben lässt sich dabei nicht entnehmen, ob diese Patientinnen und Patienten im weiteren Verlauf nach PR einen Progress ihrer Erkrankung erfahren haben und damit ein qualifizierendes Ereignis aufgetreten ist oder nicht.

Um die bestehende Unsicherheit bezüglich des Nichterreichens eines CR zu Woche 18 zu adressieren, wurde für die Ereignisrate eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der das Vorliegen einer PR als bestes Ansprechen zu Woche 18 zusätzlich als Ereignis für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes gewertet wurde. Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse ist zusätzlich zu den Ergebnissen der vom pU vorgelegten Operationalisierung in Tabelle 16 dargestellt und wird bei der Bewertung für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes berücksichtigt. Hierzu ist anzumerken, dass dieser Analyse die Annahme zugrunde liegt, dass bei keinem der zusätzlich berücksichtigten Patientinnen und Patienten nachfolgend ein Progress innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie auftrat. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dies mindestens für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit PR als bestes Ansprechen zu Woche 18 zutrifft, und dass solche Patientinnen und Patienten in der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mehrfach als Ereignis gezählt wurden.

Weitere vorgelegte Operationalisierungen nicht geeignet

Zusätzlich zum EFS legt der pU in Modul 4 B seines Dossiers Auswertungen zu einem Endpunkt vor, den er als modifiziertes ereignisfreies Überleben (mEFS) bezeichnet. Die Operationalisierung des mEFS entspricht weitgehend der des EFS, berücksichtigt jedoch das Nichterreichen eines CR (statt CR oder PR) zu Woche 9 nach der Randomisierung als qualifizierendes Ereignis. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden. Bei Vorliegen eines PR nach Abschluss der Induktionstherapie wird gemäß S3-Leitlinie der AWMF [17] noch nicht davon ausgegangen, dass der kurative Therapieansatz bereits gescheitert ist. Zu Woche 9 nach Randomisierung ist die Behandlung im Vergleichsarm der Studie TRANSFORM noch nicht abgeschlossen, da HDCT und autologe SZT zu diesem Zeitpunkt noch nicht erfolgt sind. Das Nichterreichen eines PR zu Woche 9 wird im mEFS somit als Ereignis gewertet, obwohl dies zu diesem Zeitpunkt nicht

notwendigerweise das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeuten muss. Zudem wird auch im mEFS das Nichterreichen eines CR nach Abschluss des Therapieregimes zu Woche 18 nicht als Ereignis gewertet. Die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Auswertungen zum mEFS sind für die vorliegende Bewertung daher nicht geeignet.

Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 B des Dossiers Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiven vor (vom pU als Rezidivrate bezeichnet). Für diese Auswertungen bleibt auf Basis der Angaben in Modul 4 B jedoch unklar, welche Ereignisse erfasst wurden. Zudem finden sich innerhalb des Abschnitts 4.3.1.3.1.2.1 in Modul 4 B des Dossiers diskrepante Angaben zur Operationalisierung (Rezidivraten nach einem Ansprechen [PR oder CR] bzw. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression oder Tod zu jedem beliebigen Zeitpunkt). Angaben zu den eingehenden Einzelereignissen legt der pU nicht vor. Da Auswertungen zur Rezidivrate gemäß Studienplanung nicht vorgesehen waren, lässt sich nicht beurteilen, inwiefern die vom pU vorgelegten Ergebnisse für die Bewertung geeignet sind.

Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS, zum Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels EORTC QLQ-C30 vor. Für seine Bewertung zieht er die Auswertungen jedoch nicht heran mit der Begründung, dass keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vorliegen. Nach Angabe des pU in Modul 4 B des Dossiers liegt ein hoher Anteil fehlender Werte bereits zu Studienbeginn vor, der aus Einschränkungen aufgrund der COVID-19-Pandemie resultiere.

Für die patientenberichteten Endpunkte liegen bereits zu Studienbeginn jeweils nur für einen geringen Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten Erhebungen vor (etwa 54 %). Der pU schließt in seine Auswertung ausschließlich Patientinnen und Patienten ein, für die neben einem Wert zu Studienbeginn auch ein Folgewert vorliegt. Dies führt dazu, dass insgesamt lediglich 50 % der Patientinnen und Patienten in die Auswertungen eingehen. Zudem steigt der Anteil fehlender Werte im Studienverlauf stark sowie differenziell zwischen den Studienarmen an. Aufgrund von diskrepanten Angaben innerhalb des Dossiers bleibt unklar, aus welchen Gründen bereits zu Studienbeginn ein hoher Anteil fehlender Werte vorliegt. Im Gegensatz zu den Angaben des pU in Modul 4 B des Dossiers ist in den Studienunterlagen angegeben, dass der hohe Anteil fehlender Werte neben operationellen Hindernissen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie auch auf technische bzw. logistische Hindernisse im Zusammenhang mit der Implementierung eines elektronischen Erhebungssystems zur Erfassung der patientenberichteten Endpunkte zurückzuführen sei. Gemäß Studienunterlagen könne daher angenommen werden, dass der Hauptteil der fehlenden Daten vermutlich rein zufällig fehle. Aus den Angaben in den Studienunterlagen

geht jedoch nicht hervor, welcher Anteil der fehlenden Werte rein zufällig fehlt und welcher aus potenziell informativen Gründen fehlt. Die Gründe für das Nichtausfüllen von Fragebogen wurden gemäß elektronischem Erhebungsbogen (eCRF) der Studie TRANSFORM zwar erfasst, sind im Dossier des pU jedoch nicht angegeben. Ohne Kenntnis des Anteils der rein zufällig fehlenden Werten kann nicht beurteilt werden, ob die Ergebnisse grundsätzlich interpretierbar sind. Daher sind die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten nicht zur Bewertung geeignet.

Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 B für den überwiegenden Teil der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 15 Punkte vor. Für den EORTC QLQ-C30 sind im Verfahren der frühen Nutzenbewertung jedoch Auswertungen zu einer Responseschwelle von 10 Punkten erforderlich [20]. Diese hat der pU ohne dies in Modul 4 B des Dossiers zu begründen ausschließlich für die Subskala Fatigue vorgelegt.

Nebenwirkungen

Gesamtraten der UEs einschließlich Progressionsereignisse

Die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu den Gesamtraten der UEs schließen Progressionsereignisse nicht explizit aus. Auf Basis der Ergebnisse wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass Progressionsereignisse in relevantem Umfang in die Auswertungen eingegangen sind. Daher werden die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den Gesamtraten der UEs herangezogen.

Berücksichtigung von UEs nach Beginn einer Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel

In Modul 4 B des Dossiers gibt der pU an, dass UEs im Vergleichsarm auch nach Beginn einer Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel erfasst wurden. Dagegen wurden Ereignisse nach Beginn anderer antineoplastischer Folgetherapien in beiden Armen nicht erfasst. Auf Basis einer solchen Erhebung würde in den Auswertungen ein Ungleichgewicht zwischen den Armen entstehen, da im Interventionsarm UEs unter jeglicher Folgetherapie nicht erfasst würden, während im Vergleichsarm UEs nach Beginn einer Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel eingingen. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass UEs nach Beginn einer Folgetherapie mit Lisocabtagen maraleucel zwar erhoben wurden, aber ebenso wie UEs nach anderen Folgetherapien nicht in die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen eingehen (siehe Tabelle 8). Daher werden die in Modul 4 B vorgelegten Auswertungen zu UEs, die in beiden Studienarmen vor Beginn jeglicher antineoplastischer Folgetherapien aufgetreten sind, herangezogen.

Weiterbeobachtung von als behandlungsbedingt eingestuften UEs

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, wurden in der Studie TRANSFORM UEs überwiegend nur verkürzt beobachtet. Für UEs, die von den Prüferinnen und Prüfern als durch die Studienbehandlung bedingt eingestuft wurden, erfolgte eine Nachbeobachtung auch über den verkürzten Beobachtungszeitraum hinaus. In der vorliegenden Datensituation sind die Auswertungen zu UEs dennoch für die Bewertung geeignet, da anhand der Kaplan-Meier-Kurven (siehe I Anhang B.3) davon ausgegangen wird, dass allenfalls nur sehr wenige solche Ereignisse in die vorliegenden Auswertungen eingehen.

Abbruch wegen UEs

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers keine Auswertungen zum Endpunkt Abbruch wegen UEs vor, ohne dies zu begründen. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass nur wenige Abbrüche wegen UEs aufgetreten sind (siehe Tabelle 16). Da es sich um Behandlungsabbrüche handelt, können hierbei nur Ereignisse erfasst werden, die bis zur Infusion von Lisocabtagen maraleucel im Interventionsarm bzw. bis zur autologen SZT im Vergleichsarm aufgetreten sind. UEs, die zu einem Abbruch der Therapie führen würden, können zwar auch nach der Infusion von Lisocabtagen maraleucel bzw. nach der autologen SZT noch auftreten, aber nicht mehr erfasst werden (ca. ab Woche 5 im Interventionsarm bzw. ca. ab Woche 10 im Vergleichsarm). In der vorliegenden Datenkonstellation haben die fehlenden Auswertungen daher keine Konsequenz für die Bewertung.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Für den Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom wird die Operationalisierung über den gleichnamigen bevorzugten Begriff (PT) für die Bewertung betrachtet. Ein schweres Ereignis wird dabei über die Operationalisierung als SUE des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom abgebildet. Dies ist darin begründet, dass die Operationalisierung schwerer UEs für dieses PT in der Studie TRANSFORM von den CTCAE-Kriterien abweicht und sich darüber hinaus diskrepante Ergebnisse in den zu dem PT erhobenen SUEs zeigen.

Die Operationalisierung der schweren Ereignisse in der Studie TRANSFORM wurde gemäß Angaben im Studienprotokoll im Gegensatz zu der in der Studie eingesetzten CTCAE-Klassifikation in der Version 4.03 [21] angepasst, um nach Angabe im Studienprotokoll die Ereignisse, die mit der Verabreichung von CAR-T-Zellen assoziiert sind, besser zu reflektieren. Dazu ist jedoch anzumerken, dass die Definition gemäß Studienprotokoll im Vergleich zur zwischenzeitlich vorliegenden CTCAE-Klassifikation in der Version 5.0 [22], in der ebenfalls eine Anpassung der Kriterien zur Klassifikation des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte, weniger strikt erscheint. In der Studie TRANSFORM sind Ereignisse für dieses PT ausschließlich im Interventionsarm aufgetreten. Dabei wurde auf Basis der modifizierten Kriterien gemäß Studienprotokoll nur für 1 Patientin oder Patient mit Ereignis von insgesamt 45 Patientinnen und Patienten eine Einstufung als Grad ≥ 3 vorgenommen. Dagegen geht aus den

Studienunterlagen hervor, dass 11 Patientinnen und Patienten mit Ereignis hospitalisiert wurden. In Übereinstimmung mit diesen Angaben wurde bei 12 Patientinnen und Patienten von den insgesamt 45 Patientinnen und Patienten mit Ereignis eine Einstufung als schwerwiegend vorgenommen. Die Auswertungen zu schweren Ereignissen des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom nach der gemäß Studienprotokoll modifizierten Klassifikation werden für die Bewertung vor diesem Hintergrund als nicht geeignet eingeschätzt. Stattdessen werden schwerwiegende Ereignisse des PT für die Bewertung herangezogen.

Näherungsweise Betrachtung von übergeordneten SOC's für die Bewertung von spezifischen UEs

Für einige spezifische UEs, für die Ereignisse nur in 1 Studienarm aufgetreten sind, legt der pU in Modul 4 B des Dossiers ausschließlich Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Für diese UEs legt der pU keine Informationen zur statistischen Signifikanz vor, obwohl ihm mithilfe des Log-Rank-Tests die Berechnung von p-Werten möglich gewesen wäre. Darüber hinaus liegen für diese UEs auch nur vereinzelt Kaplan-Meier-Kurven vor. Sofern die übergeordnete SOC des spezifischen UE überwiegend Ereignisse des betreffenden PT umfasste, wurden die vorliegenden Ergebnisse der SOC für die Bewertung näherungsweise betrachtet. Dies war für das (schwerwiegende) Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT, UE / SUE) und die akute Nierenschädigung (PT, SUE) möglich.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie	Studien-ebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LyMS)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Zytokin-Freisetzungssyndrom ^c	Schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom ^d	Neurologische Toxizität ^e	Schwere neurologische Toxizität ^f	Schwere Infektionen ^g	Weitere spezifische UEs ^h
TRANSFORM	N	N	N	L ⁱ	L ⁱ	L ⁱ	H ^j	N	H ^k	H ^j	H ^j	H ^{j, l}	H ^j	H ^j	H ^{j, l}
<p>a. operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben; umfasst die Ereignisse Tod beliebiger Ursache, Krankheitsprogression, Ausbleiben des Ansprechens (CR oder PR wird nicht erreicht) bis Woche 9 nach Randomisierung, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken, je nachdem, was zuerst eintritt; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. operationalisiert über UEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom</p> <p>d. operationalisiert über SUEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom; die Operationalisierung als schwere UEs ist für diesen Endpunkt wegen Abweichung von der Schweregradeinteilung nach CTCAE-Kriterien und damit einhergehenden diskrepanten Ergebnissen zu SUEs nicht verwertbar; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>e. operationalisiert über UEs des SOC Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>f. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) des SOC Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>g. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) des SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>h. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse: Durchfall (PT, UEs), Schleimhautentzündung (PT, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs), Akute Nierenschädigung (PT, SUEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs), Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) und Lymphopenie (PT, schwere UEs)</p> <p>i. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>j. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>k. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch</p> <p>l. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; bei weiteren spezifischen UE betrifft dies nicht schwere, nicht schwerwiegende UE</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>															

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, Scheitern des kurativen Therapieansatzes und schwere UEs, als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu SUEs, (schweres) Zytokin-Freisetzungssyndrom, (schwerer) neurologischer Toxizität, schweren Infektionen und weiteren spezifischen UEs wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Ergebnisse zu nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UEs weisen zusätzlich aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs haben aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch ein hohes Verzerrungspotenzial.

Da für den Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom keine Effektschätzung sowie keine Kaplan-Meier-Kurven vorliegen, wird zur Einschätzung der Datensituation wie in Abschnitt I 4.1 beschrieben näherungsweise die übergeordnete SOC Erkrankungen des Immunsystems (UE) betrachtet. In dieser SOC wurden überwiegend Ereignisse für das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom als UE erfasst. Aus der näherungsweise Betrachtung der SOC geht hervor, dass aufgrund der Größe des Effekts sowie des frühen Auftretens der Ereignisse im Studienverlauf, bevor Zensierungen in kritischem Maße einsetzen, trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse für den Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom vorliegt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Studie TRANSFORM besteht wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben eine Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde. Dennoch kann die Studie in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung ist jedoch reduziert. Auf Basis der Studie TRANSFORM lassen sich für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Zudem lassen sich auf Basis der Ergebnisse der Studie aus diesem Grund keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Auf Endpunktebene werden daher nachfolgend ausschließlich Vor- und Nachteile beschrieben, die in einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen zusammengefasst werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Induktion + HDCT + autologer SZT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBl, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind (soweit verfügbar) in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt. Zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs, Zytokin-Freisetzungssyndrom, (schwere) neurologische Toxizität, akute Nierenschädigung (PT, SUEs) und Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) liegen im Dossier des pU keine Kaplan-Meier-Kurven vor. Für die Endpunkte (schwerwiegendes) Zytokin-Freisetzungssyndrom und akute Nierenschädigung (PT, SUEs) sind behelfsweise die Kaplan-Meier-Kurven zu den jeweils übergeordneten Endpunkten Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UEs / SUEs) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TRANSFORM					
Mortalität					
Gesamtüberleben	92	n. e. [29,5; n. b.] 28 (30,4)	92	29,9 [17,9; n. b.] 38 (41,3)	0,72 [0,44; 1,18]; 0,197
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
Ereignisrate ^b	92	– 44 (47,8)	92	– 71 (77,2)	RR: 0,62 [0,49; 0,79]; < 0,001 ^c
Tod	92	– 4 (4,3)	92	– 2 (2,2)	–
PD nach Erreichen eines CR oder PR	92	– 33 (35,9)	92	– 47 (51,1)	–
kein Erreichen eines CR oder PR bis 9 Wochen nach Randomisierung	92	– 4 (4,3)	92	– 17 (18,5)	–
Start einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbeden ken	92	– 3 (3,3)	92	– 5 (5,4)	–
Ereignisrate: Sensitivitätsanalyse zuzüglich PR als BOR zu Woche 18	92	– 59 (64,1)	92	– 77 (83,7)	RR: 0,77 [0,64; 0,92]; 0,003 ^c
PR als BOR zu Woche 18	92	– 15 (16,3)	92	– 6 (6,5)	–
ereignisfreies Überleben (EFS)	92	n. e. [9,5; n. b.] 44 (47,8)	92	2,4 [2,2; 4,9] 71 (77,2)	0,36 [0,24; 0,52]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS)	keine geeigneten Daten ^d				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^d				

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^d				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	92	0,1 [0,1; 0,3] 92 (100)	91	0,1 [0,1; 0,1] 90 (98,9)	–
SUEs	92	4,4 [2,2; n. b.] 44 (47,8)	91	3,1 [2,8; n. b.] 45 (49,5)	0,89 [0,58; 1,36]; 0,594
schwere UEs ^e	92	0,6 [0,4; 0,9] 85 (92,4)	91	0,5 [0,4; 0,8] 81 (89,0)	1,17 [0,86; 1,61]; 0,322
Abbruch wegen UEs	92	n. e. 0 (0)	91	n. e. 4 (4,4)	n. b.
Zytokin- Freisetzungssyndrom ^f	92	n. e. [1,48; n. b.] 45 (48,9)	91	n. e. 0 (0)	n. b. ^f
darin enthalten: schwerwiegendes Zytokin- Freisetzungssyndrom ^{g, h}	92	n. e. 12 (13,0)	91	n. e. 0 (0)	n. b. ^h
neurologische Toxizität ⁱ	92	1,4 [1,2; n. b.] 54 (58,7)	91	3,3 [2,8; n. b.] 44 (48,4)	1,36 [0,90; 2,06]; 0,141
darin enthalten: schwere neurologische Toxizität ^j	92	n. e. 10 (10,9)	91	n. e. 5 (5,5)	2,61 [0,71; 9,58]; 0,148
schwere Infektionen ^k	92	n. e. 14 (15,2)	91	n. e. 19 (20,9)	0,62 [0,31; 1,27]; 0,191
weitere spezifische UEs					
Durchfall (PT, UEs)	92	n. e. 23 (25,0)	91	3,3 [3,0; n. b.] 39 (42,9)	0,43 [0,26; 0,73]; 0,002

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
weitere spezifische UEs					
Schleimhaut- entzündung (PT, UEs)	92	n. e. 5 (5,4)	91	n. e. 14 (15,4)	0,25 [0,09; 0,70]; 0,009
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs)	92	n. e. 2 (2,2)	91	n. e. 8 (8,8)	0,18 [0,04; 0,90]; 0,036
akute Nieren- schädigung (PT, SUEs) ^l	92	n. e. 0 (0)	91	n. e. 5 (5,5)	n. b. ^l
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs ^e)	92	n. e. 4 (4,3)	91	n. e. 10 (11,0)	0,30 [0,09; 0,98]; 0,046
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs ^e)	92	n. e. 6 (6,5)	91	n. e. 0 (0)	n. b.
Neutropenie (PT, schwere UEs ^e)	92	1,3 [1,15; 1,41] 75 (81,5)	91	3,0 [1,9; n. b.] 47 (51,6)	1,80 [1,24; 2,60]; 0,002
Lymphopenie (PT, schwere UEs ^e)	92	n. e. 24 (26,1)	91	n. e. 9 (9,9)	3,14 [1,41; 7,00]; 0,005
febrile Neutropenie (PT, schwere UEs ^e)	92	n. e. 11 (12,0)	91	n. e. 21 (23,1)	0,43 [0,20; 0,90]; 0,025
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs ^e)	92	n. e. [1,8; n. b.] 46 (50,0)	91	2,2 [1,2; 2,9] 62 (68,1)	0,60 [0,41; 0,89]; 0,011

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Effekt, KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach bestem Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3)</p> <p>b. Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [23]).</p> <p>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>f. Operationalisiert über UEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom. In Modul 4 B liegen für diesen Endpunkt ausschließlich Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Für die UEs der übergeordneten SOC Erkrankungen des Immunsystems, die überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 51 (55,4 %) vs. 9 (9,9 %); HR 6,96 [3,41; 14,18]; p < 0,001; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 8.</p> <p>g. Operationalisiert über SUEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom. Die Operationalisierung als schwere UEs ist für diesen Endpunkt wegen Abweichung von der Schweregradeinteilung nach CTCAE-Kriterien und damit einhergehenden diskrepanten Ergebnissen zu SUEs nicht verwertbar; zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1.</p> <p>h. In Modul 4 B liegen für diesen Endpunkt ausschließlich Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Für die SUEs der übergeordneten SOC Erkrankungen des Immunsystems, die überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 12 (13,0 %) vs. 2 (2,2 %); HR: 5,91 [1,32; 26,48]; p = 0,020; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 10.</p> <p>i. operationalisiert über UEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>j. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>k. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>l. In Modul 4 B liegen für diesen Endpunkt ausschließlich Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Für die übergeordnete SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, deren Ereignisse überwiegend das PT Akute Nierenschädigung umfassen (jeweils operationalisiert als SUEs), zeigt sich folgendes Ergebnis: 1 (1,1) vs. 7 (7,7); HR: 0,11 [0,01; 0,88]; p = 0,038; Kaplan-Meier-Kurve siehe Abbildung 15.</p> <p>BOR: bestes Ansprechen; CR: komplettes Ansprechen; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NAT: neue antineoplastische Therapie; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD: Fortschreitende Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; sAAPI: Sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SD: stabile Erkrankung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Auch in der Sensitivitätsanalyse, bei der das Vorliegen einer PR als BOR zu Woche 18 nach Randomisierung als Ereignis gewertet wurde, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT (zur Erläuterung der Sensitivitätsanalyse siehe Abschnitt I 4.1). Es bleibt jedoch unklar, wie sich die Patientinnen und Patienten mit PR als BOR zu Woche 18 auf die bewertungsrelevanten Subgruppen verteilen (zur ergänzenden Darstellung der Subgruppenergebnisse für den Endpunkt, siehe I Anhang D). Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten < 65 Jahre wird dennoch davon ausgegangen, dass sich auch bei Berücksichtigung des Nichterreichens einer CR zu Woche 18 nach Randomisierung ein Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT ergibt. Dies ist darin begründet, dass für diese Subgruppe der Effekt in einer Sensitivitätsanalysen unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten mit PR als BOR zu Woche 18 < 65 Jahre alt sind, ebenso wie für die gesamte Studienpopulation robust ist. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ist in der vorliegenden Datensituation aufgrund der Unsicherheit dagegen keine Aussage zu Vor- oder Nachteilen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes möglich.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Für die Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1).

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist der Effektschätzer nicht berechenbar. Die Therapie konnte nur während eines kurzen Zeitraums zu Beginn der Studie abgebrochen werden. Dabei sind nur vereinzelt Ereignisse für den Endpunkt aufgetreten. In der vorliegenden Datensituation ergibt sich daher keine Konsequenz für die Bewertung (Details siehe Abschnitt I 4.1).

Spezifische UEs

Zytokin-Freisetzungssyndrom (UEs), schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (SUEs)

Für den Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie das darin enthaltene schwerwiegende Zytokin-Freisetzungssyndrom ist der Effektschätzer jeweils nicht berechenbar. Für die UEs und SUEs der übergeordneten SOC Erkrankungen des Immunsystems, die jeweils überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom als UE bzw. SUE umfassen, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es wird daher jeweils von einem Nachteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT ausgegangen.

Neurologische Toxizität (UEs), schwere neurologische Toxizität (schwere UEs)

Für den Endpunkt neurologische Toxizität sowie für die darin enthaltene schwere neurologische Toxizität zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere Infektionen (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Durchfall, Schleimhautentzündung (UEs)

Für die spezifischen UEs Durchfall und Schleimhautentzündung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)

Für das spezifische SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Akute Nierenschädigung (SUEs)

Für das spezifische SUE akute Nierenschädigung ist der Effektschätzer nicht berechenbar. Für die SUEs der übergeordneten SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, deren Ereignisse überwiegend das PT akute Nierenschädigung umfassen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es wird daher von einem Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT ausgegangen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)

Für das spezifische schwere UE Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs)

Für das spezifische schweren UE Neutrophilenzahl erniedrigt ist der Effektschätzer nicht berechenbar. Eine näherungsweise Betrachtung der übergeordneten SOC ist für diesen Endpunkt nicht möglich, da deren Ereignisse nicht überwiegend das PT Neutrophilenzahl erniedrigt umfassen. In der vorliegenden Datensituation, in der sich bereits für schwere Neutropenien ein Nachteil ergibt, bleibt dies ohne Konsequenz für die Bewertung.

Neutropenie, Lymphopenie (schwere UEs)

Für die spezifischen schweren UEs Neutropenie und Lymphopenie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Febrile Neutropenie (schwere UEs)

Für das spezifische schwere UE febrile Neutropenie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal sAAIPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 0 oder 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 2 oder 3 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Thrombozytopenie (schwere UEs)

Für das spezifische schwere UE Thrombozytopenie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- sAAPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3)

Zu den Endpunkten (schwerwiegendes) Zytokin-Freisetzungssyndrom, (schwere) neurologische Toxizität und schwere Infektionen liegen im Dossier des pU keine Subgruppenanalysen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B dargestellt. Für die in der vorliegenden Bewertung dargestellten Subgruppenergebnisse liegen Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppen im Dossier des pU nur für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Tabelle 17: Subgruppen (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Lisocabtagen maraleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
TRANSFORM						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65 Jahre	56	n. e. 9 (16,1)	67	n. e. [17,9; n. b.] 27 (40,3)	0,32 [0,15; 0,68]	0,003
≥ 65 Jahre	36	23,0 [12,0; n. b.] 19 (52,8)	25	29,9 [16,3; n. b.] 11 (44,0)	1,40 [0,66; 2,96]	0,378
Gesamt					Interaktion:	0,007 ^b
Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs^b)						
sAAIPI						
0 oder 1	56 ^c	n. e. 4 (7,1)	54 ^c	n. e. [3,7; n. b.] 15 (27,8)	0,19 [0,06; 0,59]	0,004
2 oder 3	36 ^c	n. e. 7 (19,4)	37 ^c	n. e. 6 (16,2)	1,10 [0,37; 3,31]	0,865
Gesamt					Interaktion:	0,048 ^b
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs^b)						
Geschlecht						
männlich	44 ^c	1,9 [0,5; n. b.] 27 (61,4)	60 ^c	2,8 [1,8; 3,1] 38 (63,3)	0,92 [0,56; 1,51]	0,739
weiblich	48 ^c	n. e. [1,9; n. b.] 19 (39,6)	31 ^c	0,6 [0,5; 1,3] 24 (77,4)	0,34 [0,18; 0,62]	0,001
Gesamt					Interaktion:	0,003 ^b
a. Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell						
b. basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm (Behandlung x Subgruppenmerkmal)						
c. unterschiedliche Angaben zwischen den Ergebnistabellen und den Kaplan-Meier-Kurven; hier wurden die Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten aus den Kaplan-Meier-Kurven verwendet.						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sAAIPI: sekundärer altersadjustierter internationaler prognostischer Index; UE: unerwünschtes Ereignis						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahren zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

Febrile Neutropenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt febrile Neutropenie (schwere UEs) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal sAAIPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 0 oder 1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 2 oder 3 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Thrombozytopenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (schwere UEs) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene beobachteten Vor- und Nachteile stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt

Für die Studie TRANSFORM besteht wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben zwar eine Unsicherheit, die sich daraus ergibt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde. Dennoch kann die Studie in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation für Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung interpretiert werden.

Auf Basis der Studie TRANSFORM ergeben sich bezogen auf Fragestellung 1 (Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt) die folgenden Vor- und Nachteile auf Endpunktebene:

- Vorteile für Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre
- Vorteile für Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes bei Patientinnen und Patienten < 65 Jahre
- Vorteile für Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT bei den Nebenwirkungen für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs), akute Nierenschädigung (SUEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs), febrile Neutropenie (schwere UEs; nur bei Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 0 oder 1), Thrombozytopenie (schwere UEs; nur bei Frauen), Durchfall (UEs) und Schleimhautentzündung (UEs)
- Nachteile für Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT bei den Nebenwirkungen für die Endpunkte Zytokin-Freisetzungssyndrom (einschließlich schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom), Neutropenie (schwere UEs) und Lymphopenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist in der vorliegenden Datensituation für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre keine Aussage zu Vor- oder Nachteilen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT möglich. Ebenso ist für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Aussage zu Vor- und Nachteilen möglich, da keine geeigneten Daten vorliegen.

Nur für das Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes beziehen sich die beobachteten Effekte auf den Zeitraum von etwa bis zu 36 Monaten nach Randomisierung, was für die Bewertung aufgrund des herangezogenen Datenschnitts, zu dem kein Patient bzw. keine Patientin länger beobachtet wurde, jedoch ohne Konsequenz bleibt. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen ausschließlich auf einen verkürzten Beobachtungszeitraum.

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl Vorteile als auch Nachteile von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBl, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

- Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre überwiegen insgesamt die positiven Effekte von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.
- Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre überwiegen insgesamt weder die positiven noch die negativen Effekte von Lisocabtagen + maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre mit DLBCL, HGBl, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre mit DLBCL, HGBl, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellungen 2 und 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit DLBCL, HGBl, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt, liegen keine Daten vor. Damit ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und			
1	für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener ^c Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen^d ▪ ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt
2	für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^e	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^f ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^f 	Zusatznutzen nicht belegt
3	für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^e	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP ▪ dosisadjustiertes EPOCH ▪ Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B) 	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Induktionstherapie (bei Fragestellung 1) bzw. für die Behandlung (bei Fragestellungen 2 und 3) für die entsprechenden Patientengruppen jeweils sowohl zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22. Februar 2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.

c. In der Therapielinie kommt gemäß G-BA eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

d. In die Studie TRANSFORM wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine autologe SZT infrage kamen. Zudem wurden fast ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen sowie Patientinnen und Patienten mit den Tumorentitäten DLBCL, HGBL und PMBCL. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten, für die eine autologe SZT nicht infrage kommt, Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 oder Patientinnen und Patienten mit einem FL3B übertragen werden können.

e. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.

f. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 wurde das HGBL als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBL zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBL als sachgerecht.

Tabelle 18: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
BSG: Bundessozialgericht; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBl: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatuzumab-Vedotin, Bendamustin, Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Der pU leitet basierend auf den Ergebnissen der Studie TRANSFORM einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Salvage-Chemotherapie gefolgt von einer HDCT mit autologer SZT ab. Gleichzeitig leitet der pU basierend auf den Auswertungen zum indirekten Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Axicabtagen-Ciloleucel einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ab. Dabei bezieht der pU beide Vergleiche jeweils auf alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unabhängig von der vorliegenden Tumorentität oder der Eignung für eine Hochdosistherapie.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. 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. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. GILEAD Sciences. Yescarta [online]. 2022 [Zugriff: 17.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Bristol-Myers Squibb. Primary Clinical Study Report JCAR017-BCM-003. A global randomized multicenter phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM) – VERTRAULICH [unveröffentlicht]. 2021.
4. Bristol-Myers Squibb. Primary clinical study report (Addendum 01) – TRANSFORM – VERTRAULICH [unveröffentlicht]. 2022.
5. Celgene. A Study to Compare the Efficacy and Safety of JCAR017 to Standard of Care in Adult Subjects With High-risk, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM). Stand des Eintrags: 25.07.2022 [online]. 2018 [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03575351>.
6. Celgene. A global randomized multicenter Phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas (TRANSFORM). Stand des Eintrags: 15.11.2022 [online]. 2018 [Zugriff: 14.03.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000929-32/BE/>.
7. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2022; 399(10343): 2294-2308. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00662-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00662-6).
8. Abramson JS, Johnston PB, Kamdar M et al. Health-related quality of life with lisocabtagene maraleucel vs standard of care in relapsed or refractory LBCL. Blood Adv 2022; 6(23): 5969-5979. <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008106>.
9. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood 2023; 141(14): 1675-1684. <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2022018730>.

10. Kite. Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7). Stand des Eintrags: 27.10.2022 [online]. 2018 [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03391466?term=ZUMA-7&draw=2&rank=1>.
11. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022; 386(7): 640-654. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116133>.
12. Celgene. Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Participants With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCENDWORLD). Stand des Eintrags: 14.02.2023 [online]. 2018 [Zugriff: 24.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03484702?term=NCT03484702&draw=2&rank=1>.
13. Celgene. Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy (TRANSCEND-PILOT-017006). Stand des Eintrags: 13.01.2023 [online]. 2018 [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03483103?term=PILOT+AND+JCAR017&draw=2&rank=1>.
14. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2022; 23(8): 1066-1077. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00339-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00339-4).
15. Bristol-Myers Squibb. BREYANZI 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. 2022.
16. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32(27): 3059-3068. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.54.8800>.
17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Langversion 1.0 [online]. 2022 [Zugriff: 06.06.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0380LI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
18. Celgene. Long-Term Follow-up Protocol for Participants Treated With Gene-Modified T Cells [online]. 2023 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03435796>.
19. Gisselbrecht C. Use of rituximab in diffuse large B-cell lymphoma in the salvage setting. Br J Haematol 2008; 143(5): 607-621. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07383.x>.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wie soll, vor dem Hintergrund des seit Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 am 5.11.2020 neu unterbreiteten Vorgehens des IQWiG zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen, in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 18.08.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/anzneimittel/anzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-des-seit-veroffentlichung-des-methodenpapiers-60-am-5112020-neu-unterbreiteten-vorgehens-des-iqwig-zur-beurteilung-klinischer-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>.

21. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [online]. 2010 [Zugriff: 18.08.2023]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

22. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [online]. 2017. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

23. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Lisocabtagen maraleucel

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
(lisocabtagene* maraleucel*) OR JCAR-017 OR JCAR017 OR (JCAR 017)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

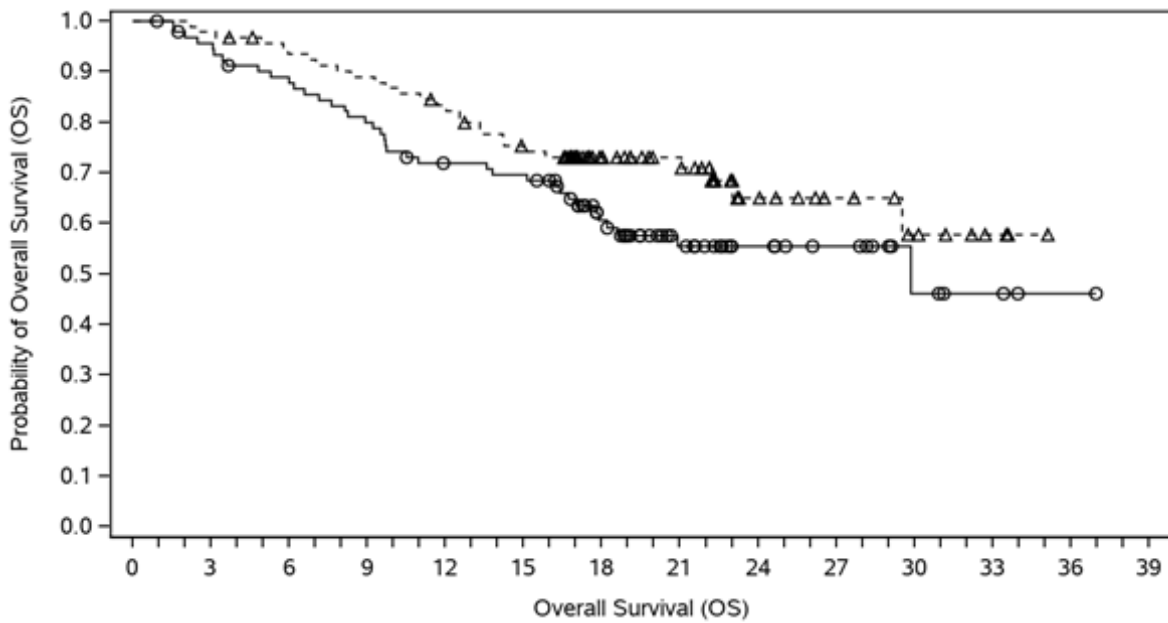
Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
lisocabtagene maraleucel OR JCAR-017 OR JCAR017 OR JCAR 017

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Gesamtüberleben



Number of Subjects at Risk

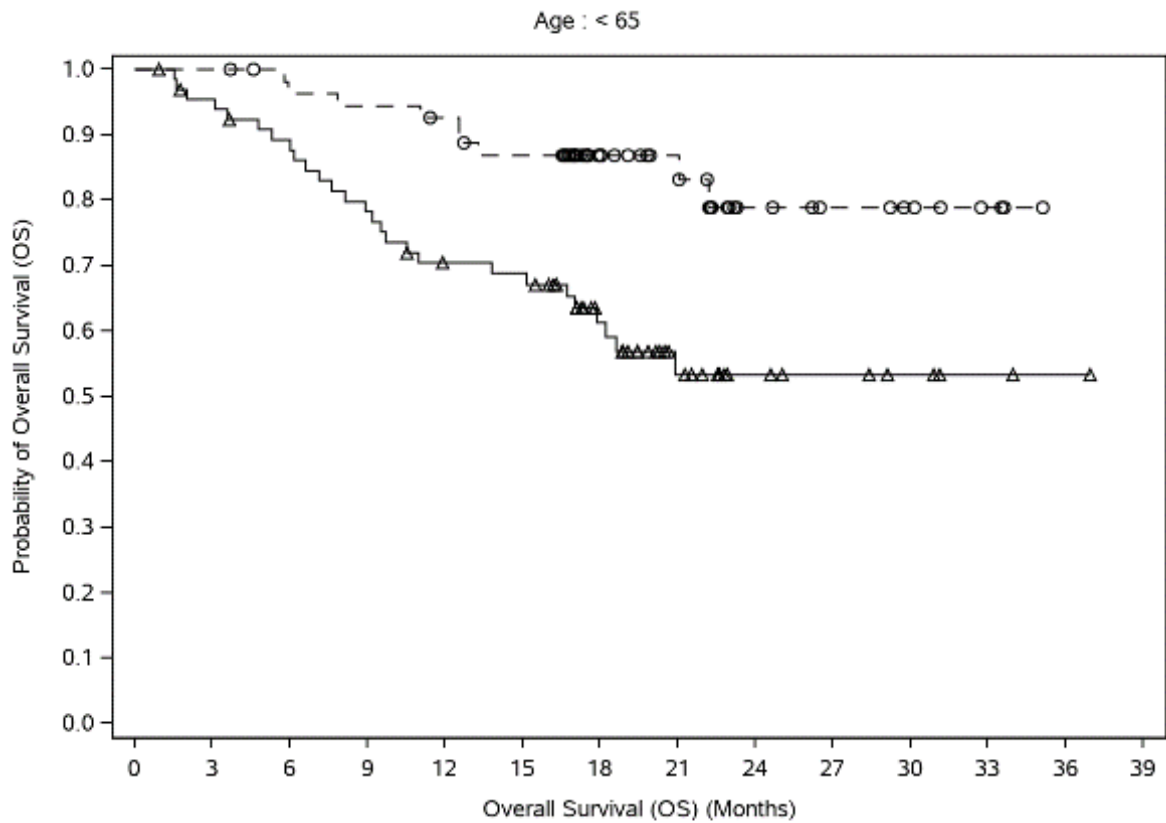
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
SOC (Arm A)	92	86	79	71	62	60	41	25	15	11	5	3	1	0
JCAR017 (Arm B)	92	90	84	80	74	64	43	34	16	11	7	3	0	0

—○— SOC (Arm A) (events: 38/92), median and 95% CI: 29.86 (17.87, N.A.)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 28/92), median and 95% CI: N.A. (29.54, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 0.724 (0.443, 1.183)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation



Number of Subjects at Risk

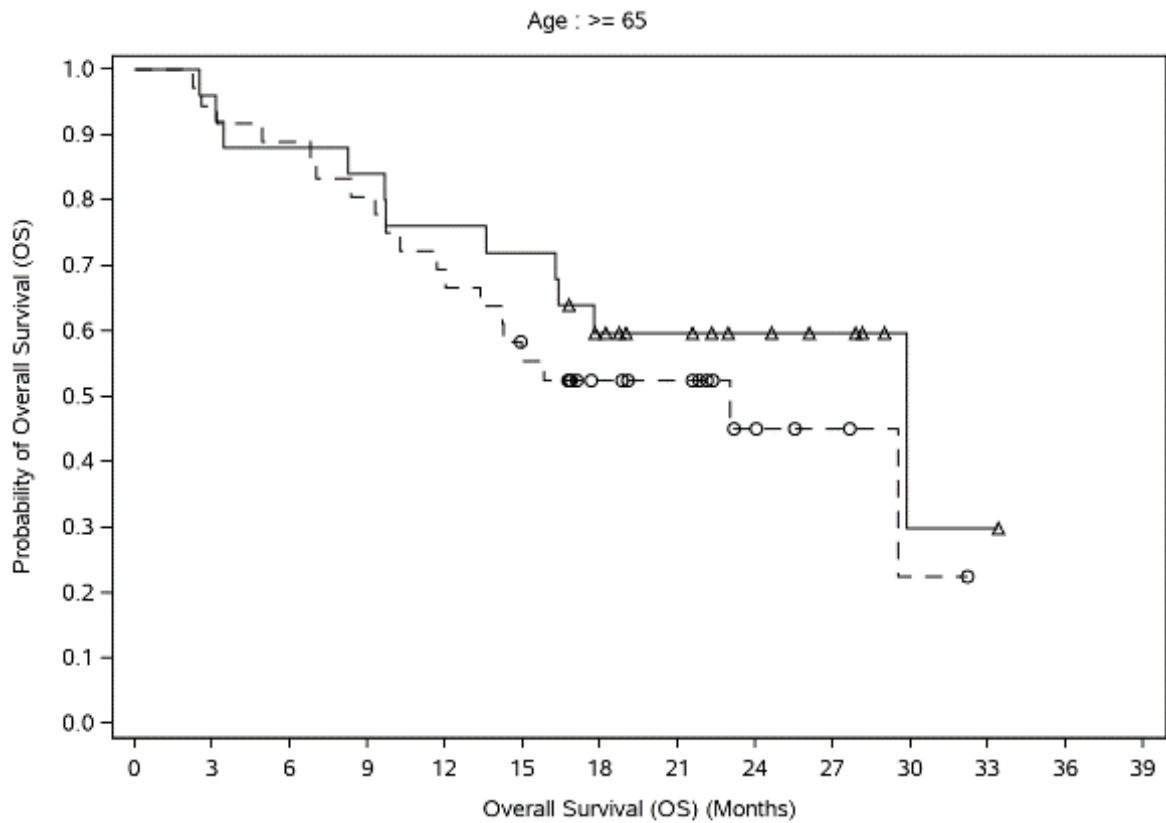
Overall Survival (OS) (Months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
SOC (Arm A)	67	62	57	50	43	42	28	15	8	6	4	2	1	0
JCAR017 (Arm B)	56	56	52	51	49	45	30	23	11	8	6	3	0	0

—▲— SOC (Arm A) (events: 27/67), median and 95% CI: N.A. (17.87, N.A.)

-○- JCAR017 (Arm B) (events: 9/56), median and 95% CI: N.A.

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 0.320 (0.150, 0.682)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Subgruppe < 65 Jahre



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

25	24	22	21	19	18	13	10	7	5	1	1	0	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---

JCAR017 (Arm B)

36	34	32	29	25	19	13	11	5	3	1	0	0	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---

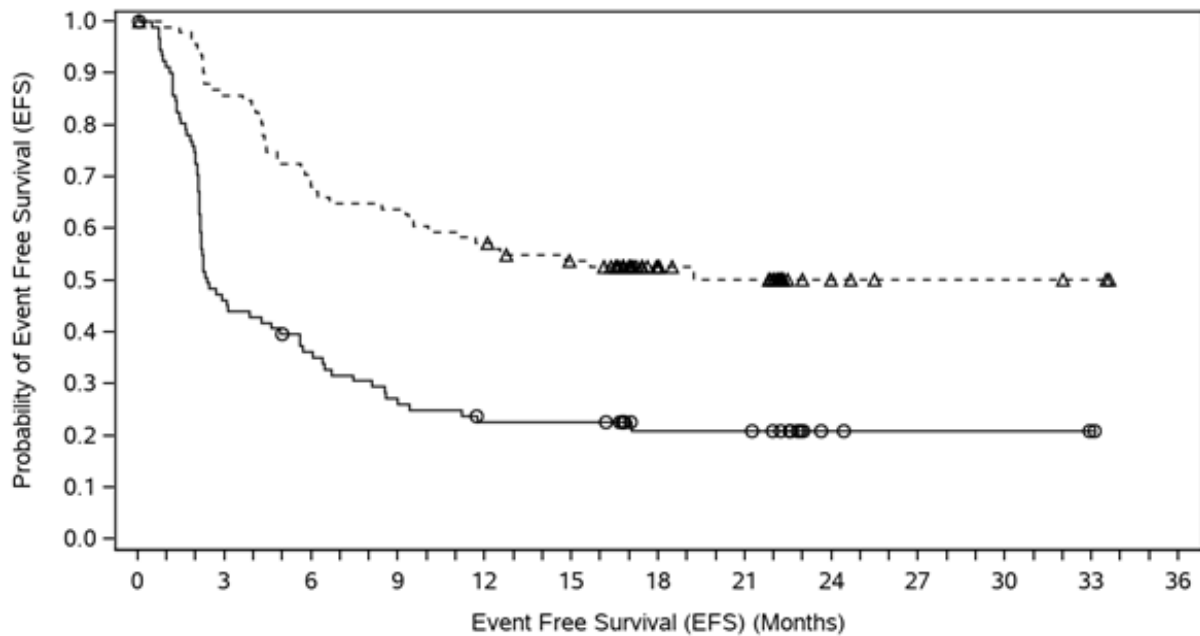
—▲— SOC (Arm A) (events: 11/25), median and 95% CI: 29.86 (16.26, N.A.)

-○- JCAR017 (Arm B) (events: 19/36), median and 95% CI: 23.03 (12.02, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 1.400 (0.663, 2.955)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Subgruppe ≥ 65 Jahre

I Anhang B.2 Scheitern des kurativen Therapieansatzes



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

92	42	32	23	19	19	12	12	3	2	2	1	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---

JCAR017 (Arm B)

92	78	62	58	52	46	24	20	5	3	3	2	0
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---

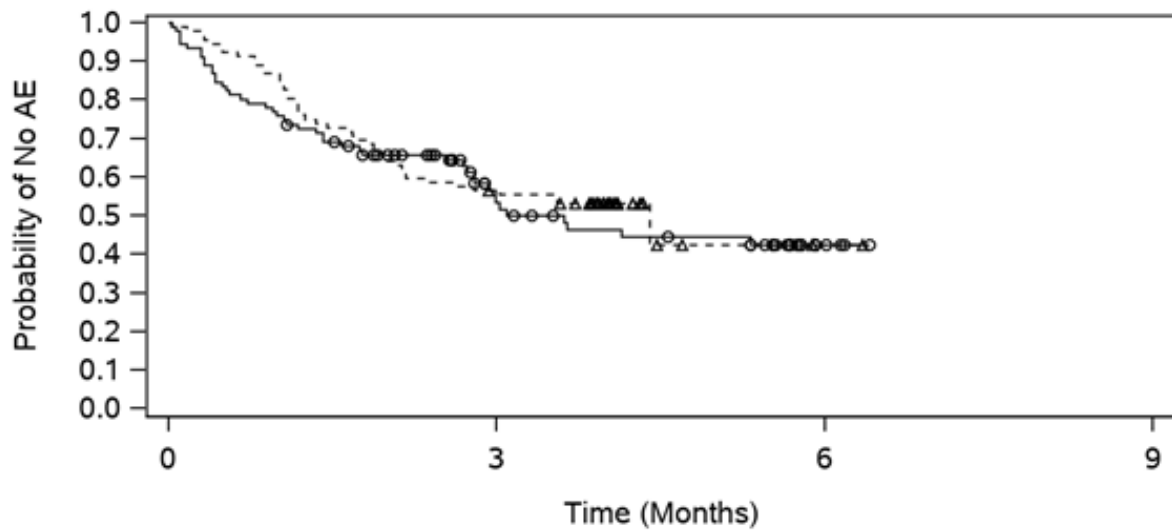
—○— SOC (Arm A) (events: 71/92), median and 95% CI: 2.40 (2.17, 4.93)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 44/92), median and 95% CI: N.A. (9.53, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 0.356 (0.243, 0.522)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt EFS der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

I Anhang B.3 Nebenwirkungen



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

91	32	4	0
----	----	---	---

JCAR017 (Arm B)

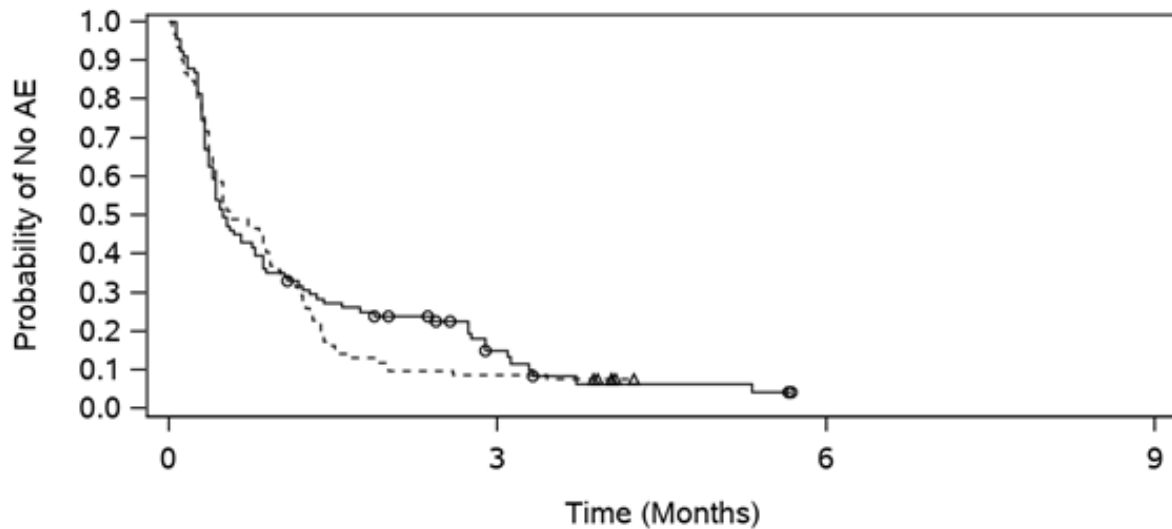
92	51	1	0
----	----	---	---

—○— SOC (Arm A) (events: 45/91), median and 95% CI: 3.09 (2.79, N.A.)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 44/92), median and 95% CI: 4.40 (2.17, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 0.890 (0.582, 1.364),
 p-value: 0.5936

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der Studie TRANSFORM,
 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

91	9	0	0
----	---	---	---

JCAR017 (Arm B)

92	8	0	0
----	---	---	---

—○— SOC (Arm A) (events: 81/91), median and 95% CI: 0.49 (0.39, 0.79)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 85/92), median and 95% CI: 0.56 (0.43, 0.92)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 1.172 (0.856, 1.606),
 p-value: 0.3216

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

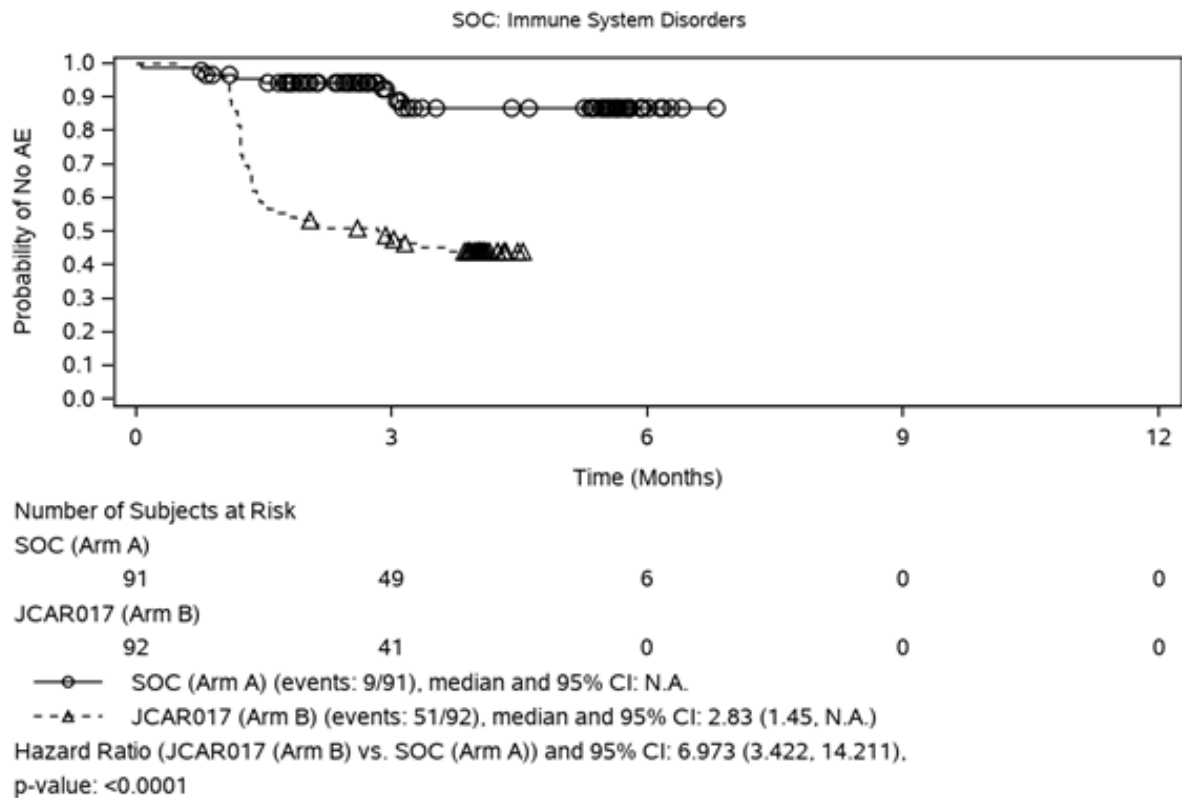
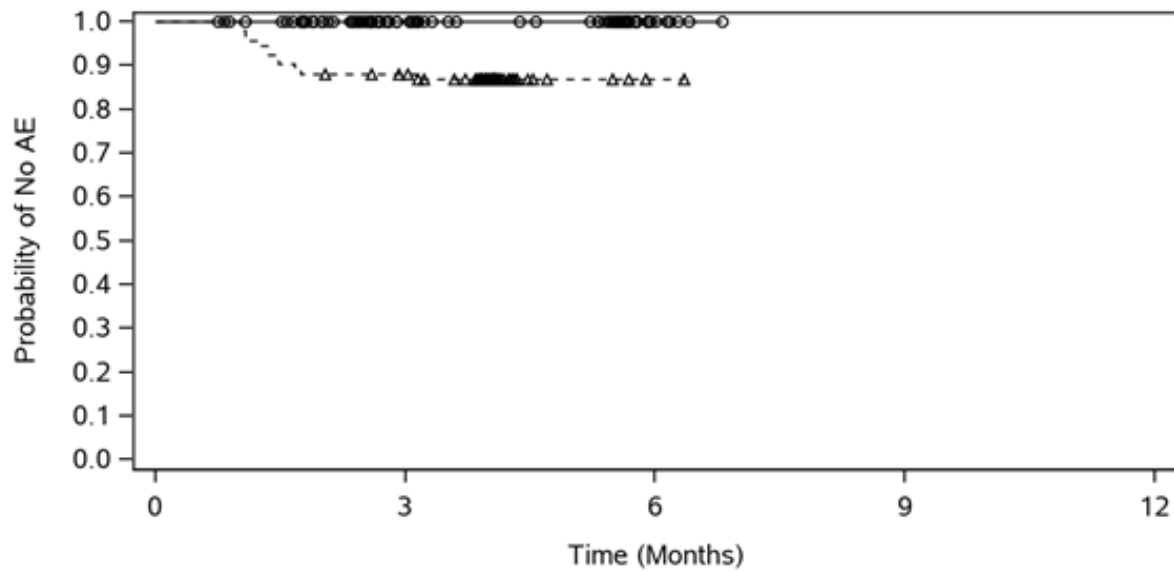


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation – näherungsweise dargestellt zur Beurteilung des Endpunkts Zytokin-Freisetzungssyndrom



Number of Subjects at Risk

Time (Months)	0	3	6	9	12
SOC (Arm A)	91	53	6	0	0
JCAR017 (Arm B)	92	78	1	0	0

—○— SOC (Arm A) (events: 0/91), median and 95% CI: N.E.

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 12/92), median and 95% CI: N.A.

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: N.E.,
 p-value: N.E.

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (operationalisiert über SUEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

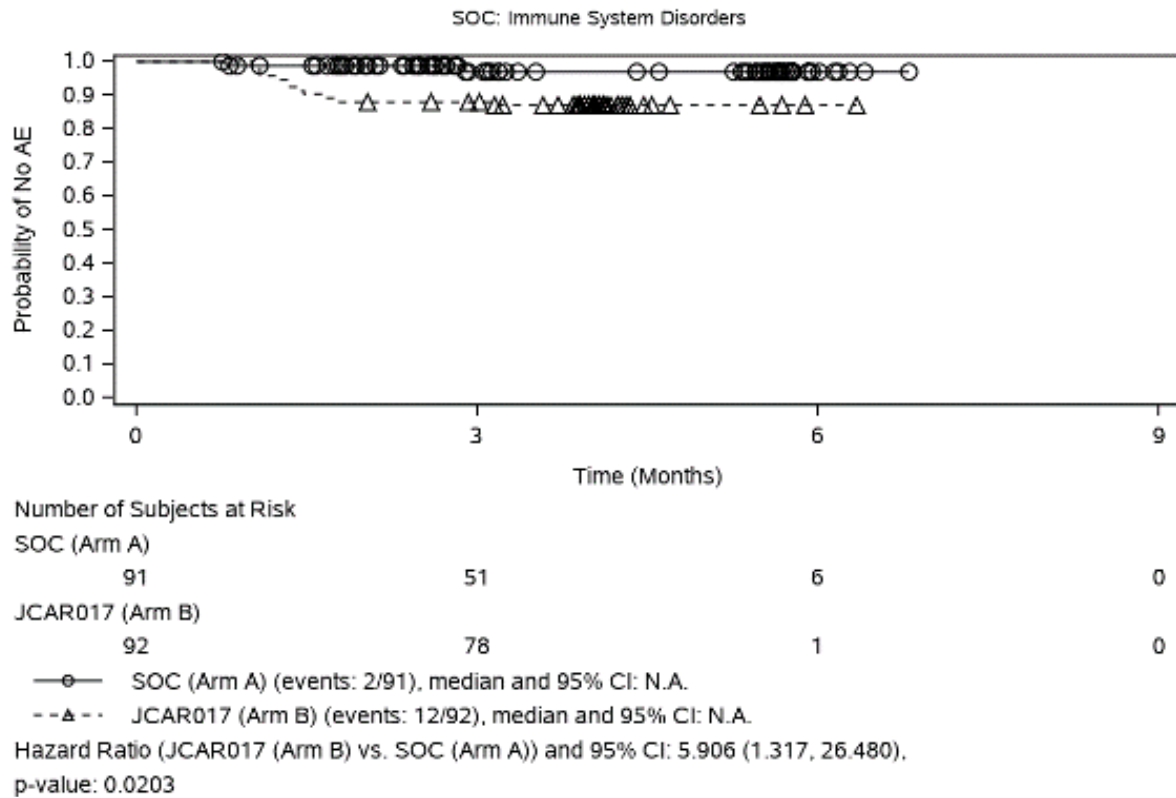
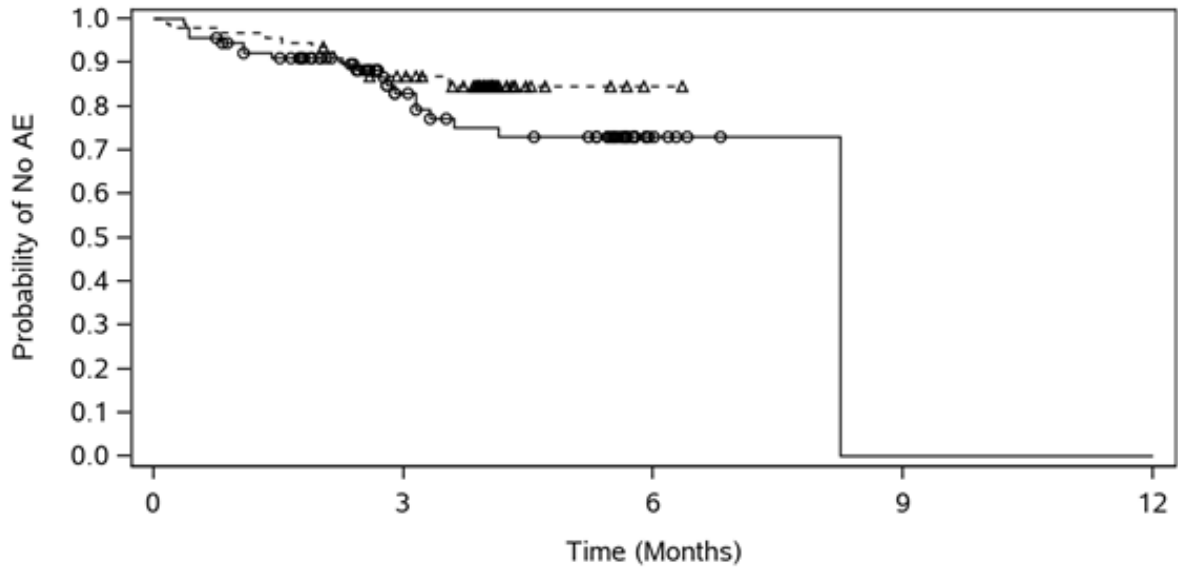


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Immunsystems (SOC, SUEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation – näherungsweise dargestellt zur Beurteilung des Endpunkts schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom



Number of Subjects at Risk

Time (Months)	0	3	6	9	12
SOC (Arm A)	91	44	6	0	0
JCAR017 (Arm B)	92	77	1	0	0

—○— SOC (Arm A) (events: 19/91), median and 95% CI: 8.25 (N.A., N.A.)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 14/92), median and 95% CI: N.A.

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 0.622 (0.305, 1.267),
 p-value: 0.1907

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere Infektionen (operationalisiert über schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3] der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

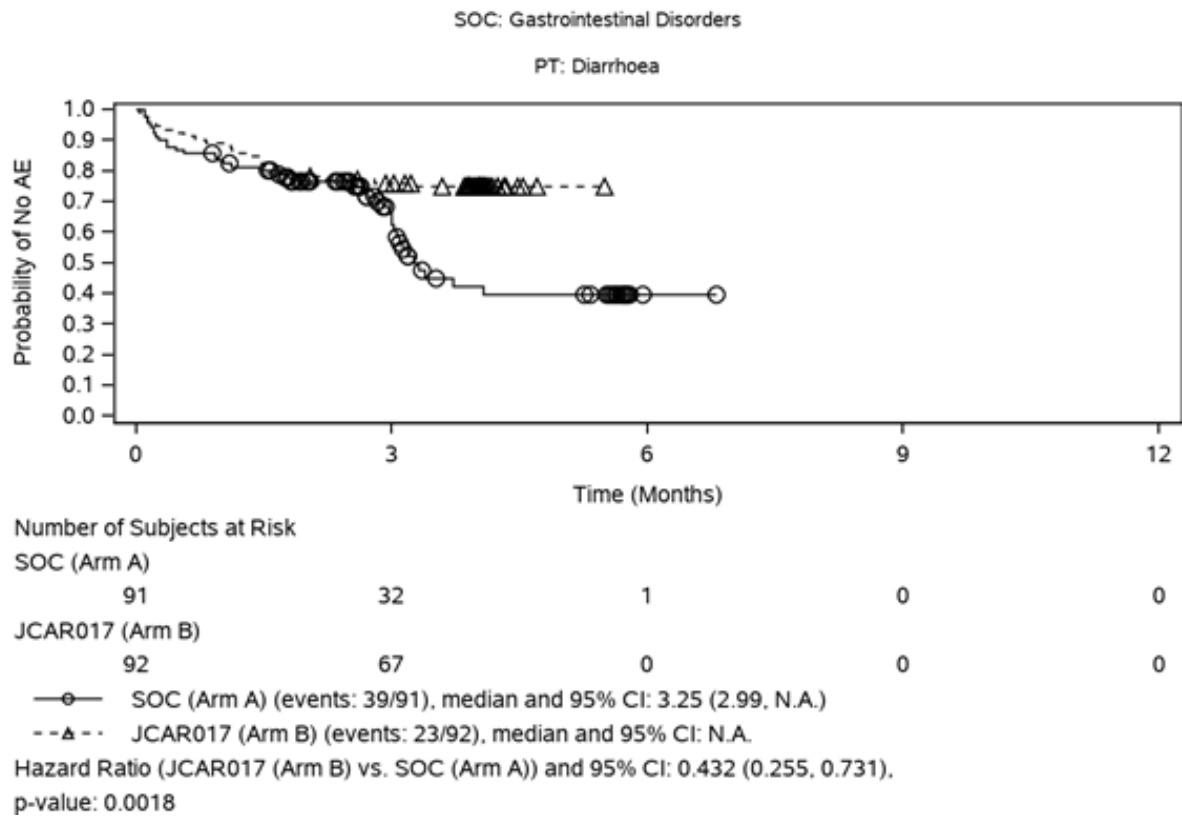


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Durchfall (PT, UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

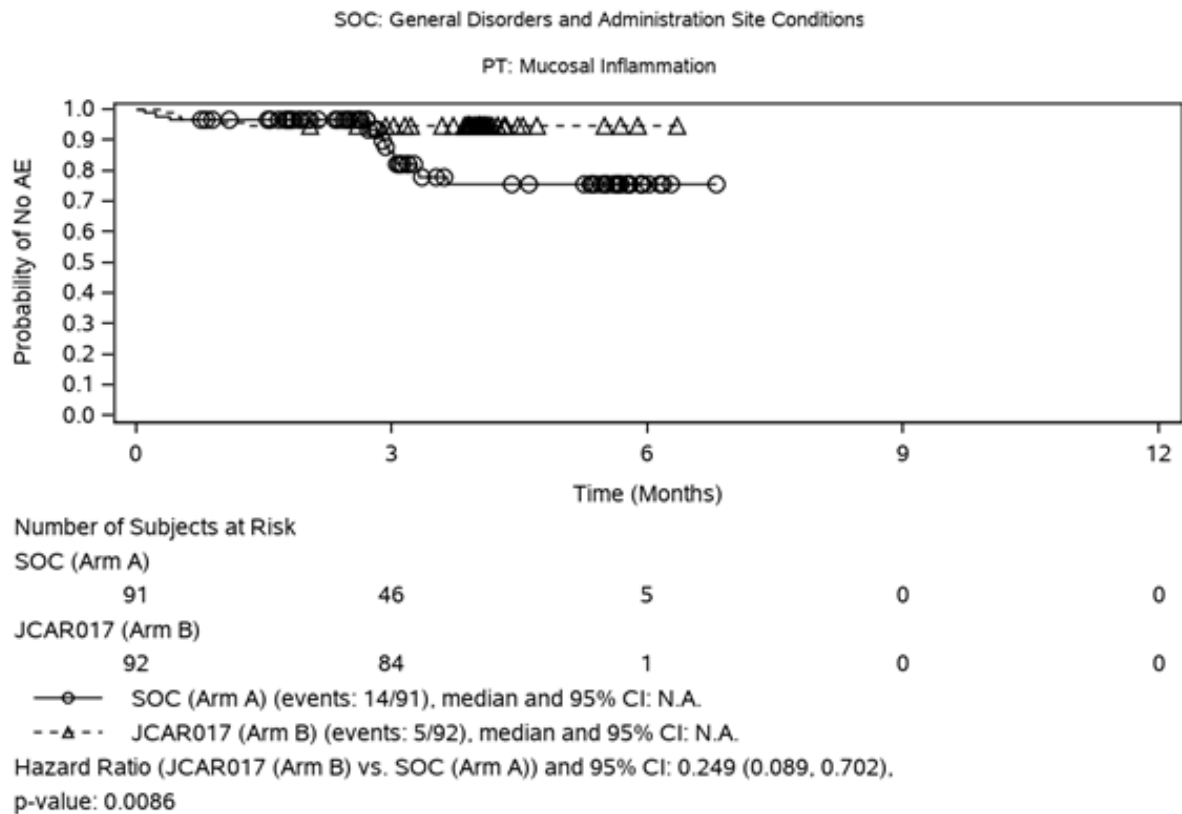


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schleimhautentzündung (PT, UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

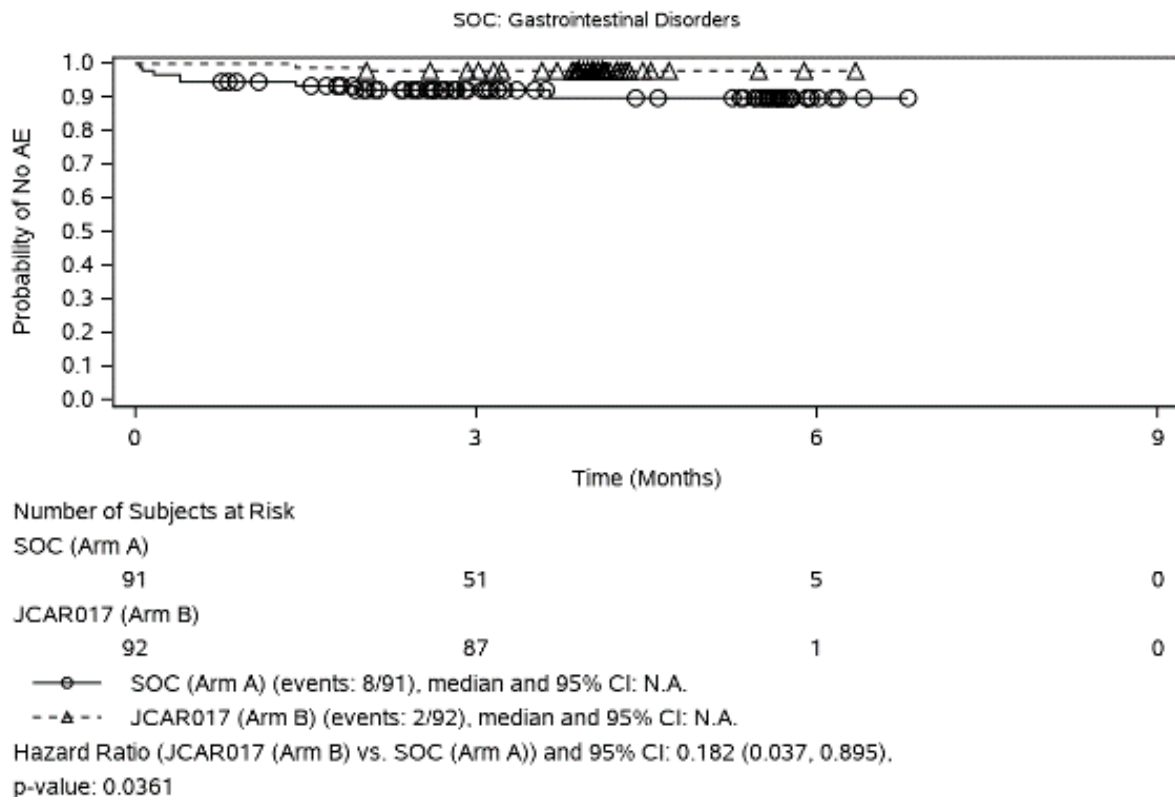


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

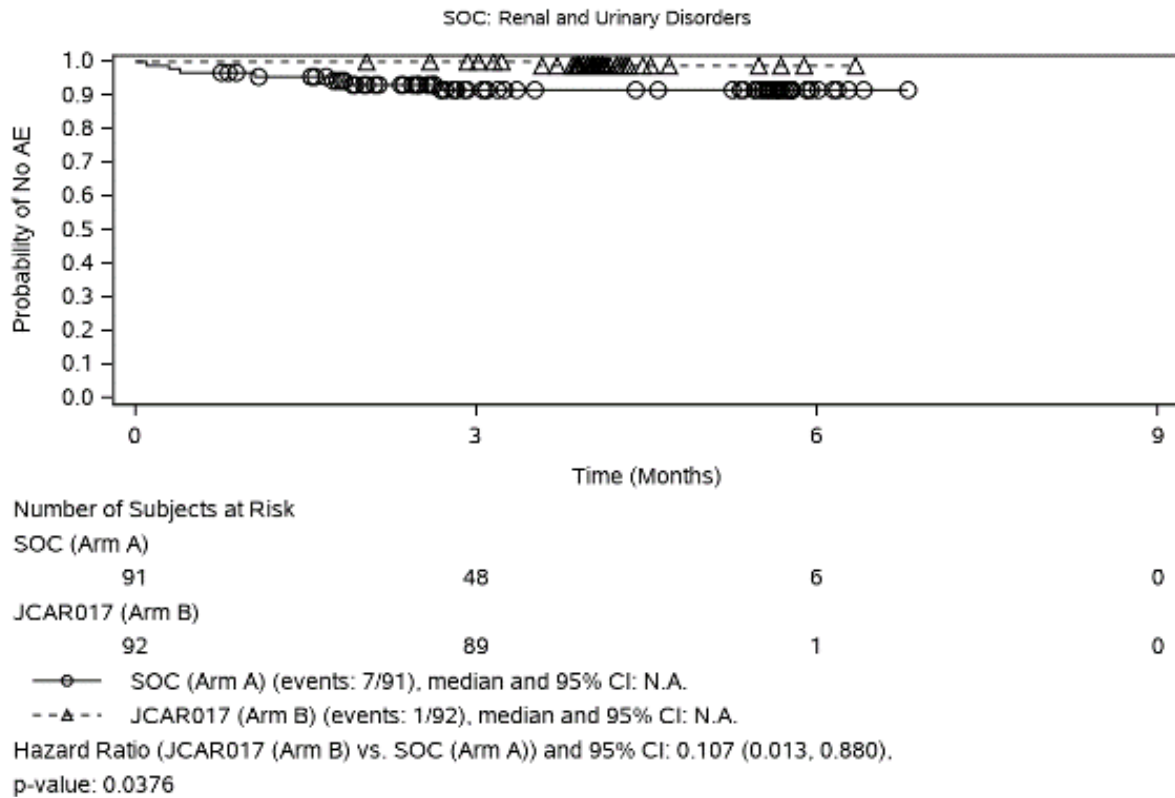


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation –näherungsweise dargestellt zur Beurteilung des Endpunkts Akute Nierenschädigung (PT, SUEs)

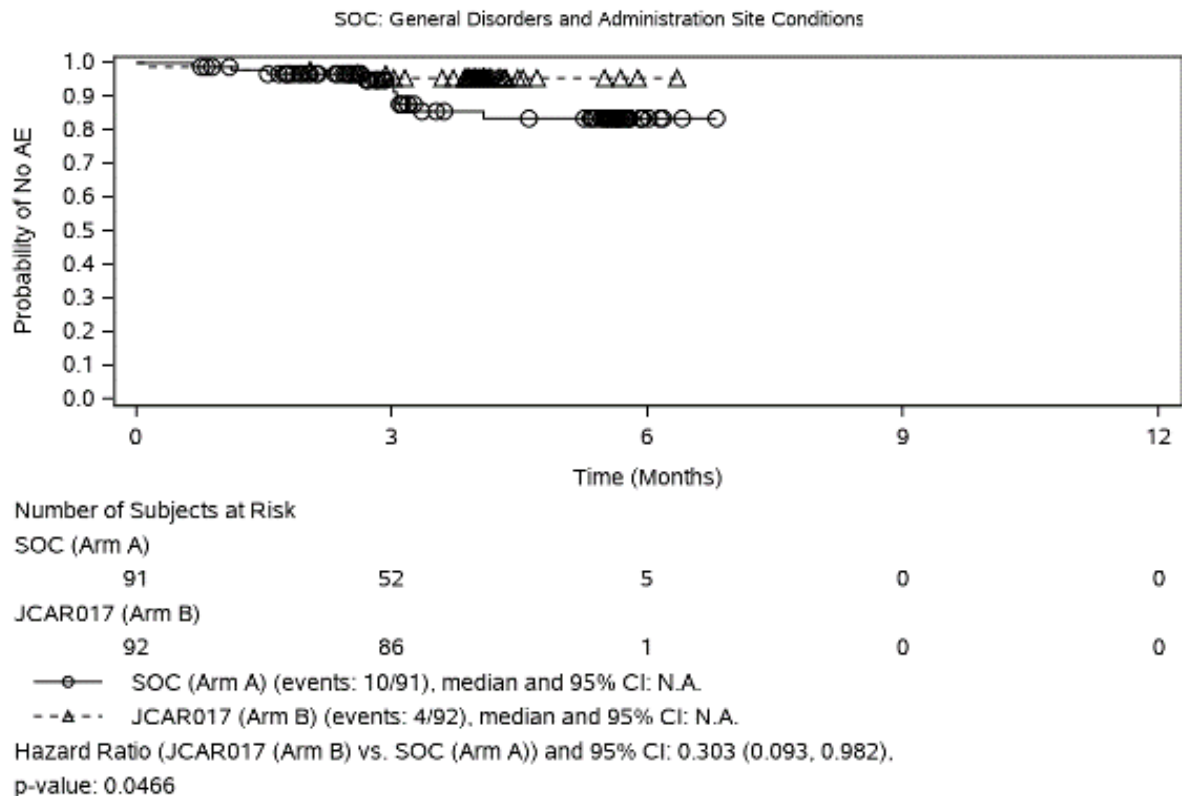


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

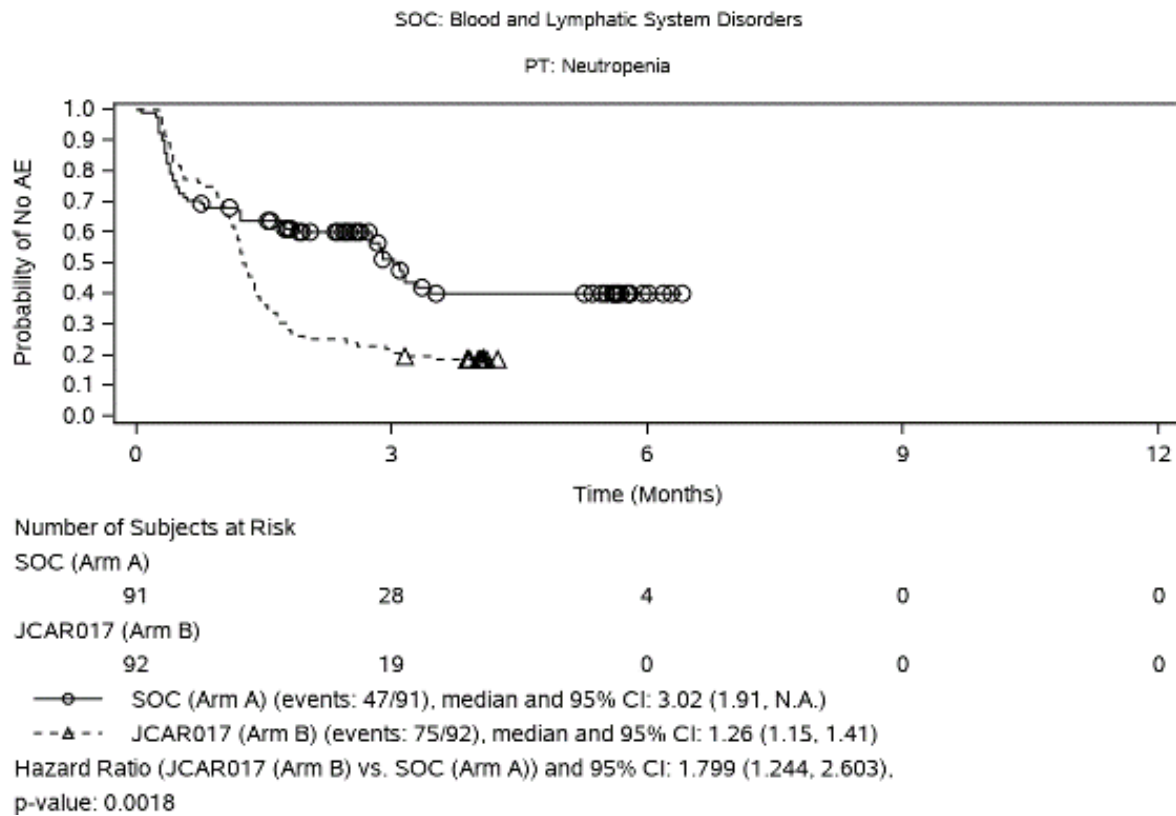


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

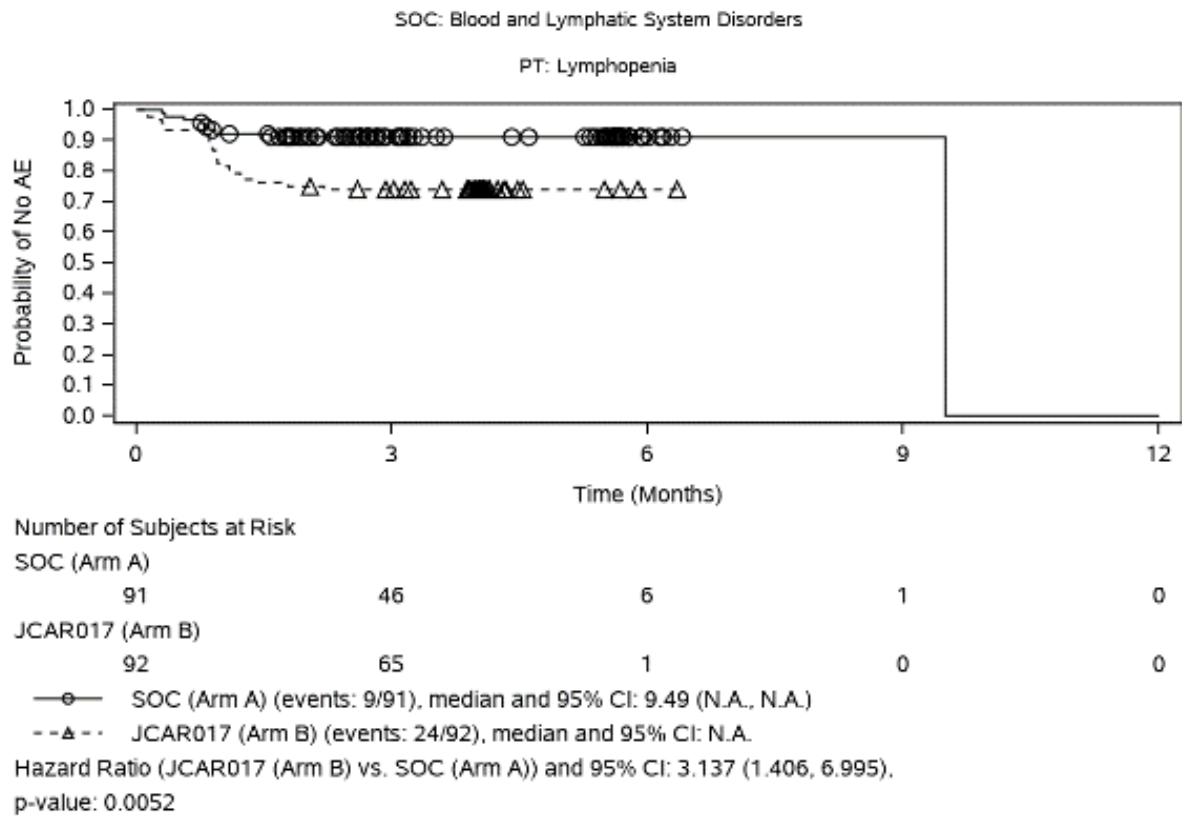


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Lymphopenie (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

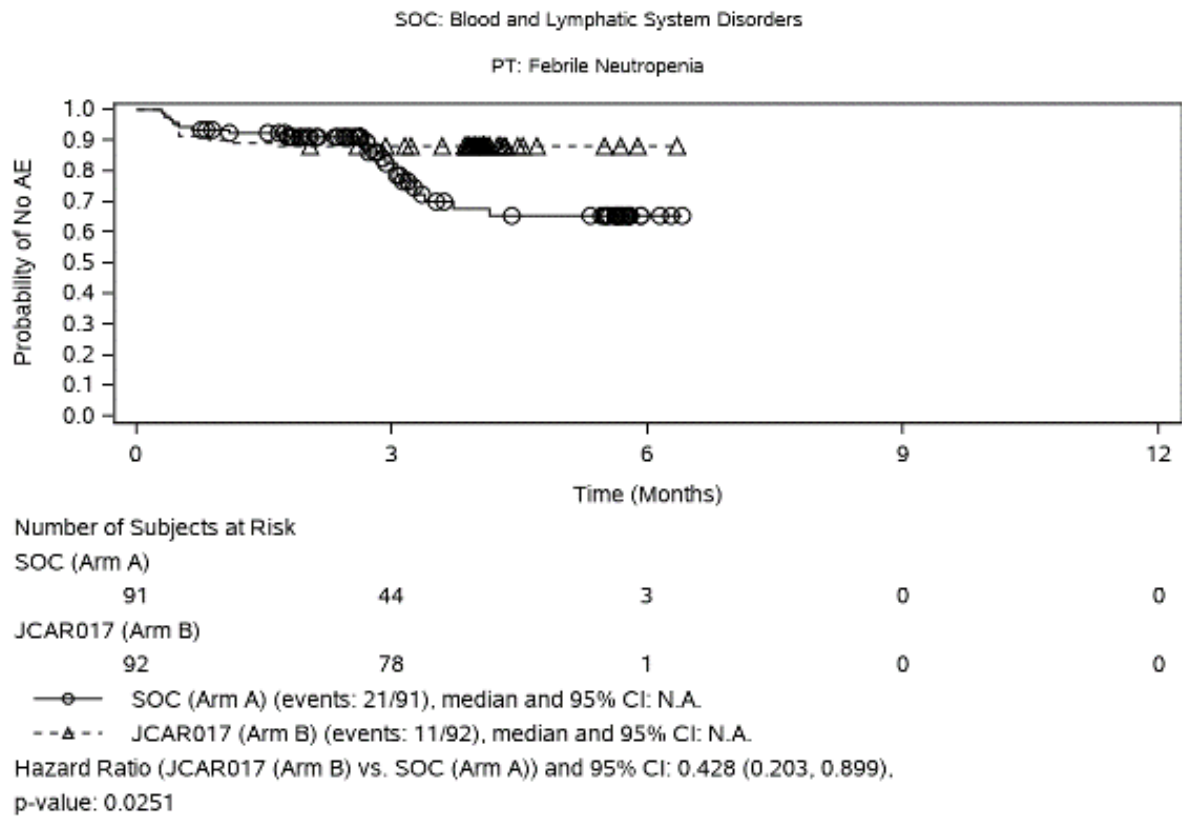


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

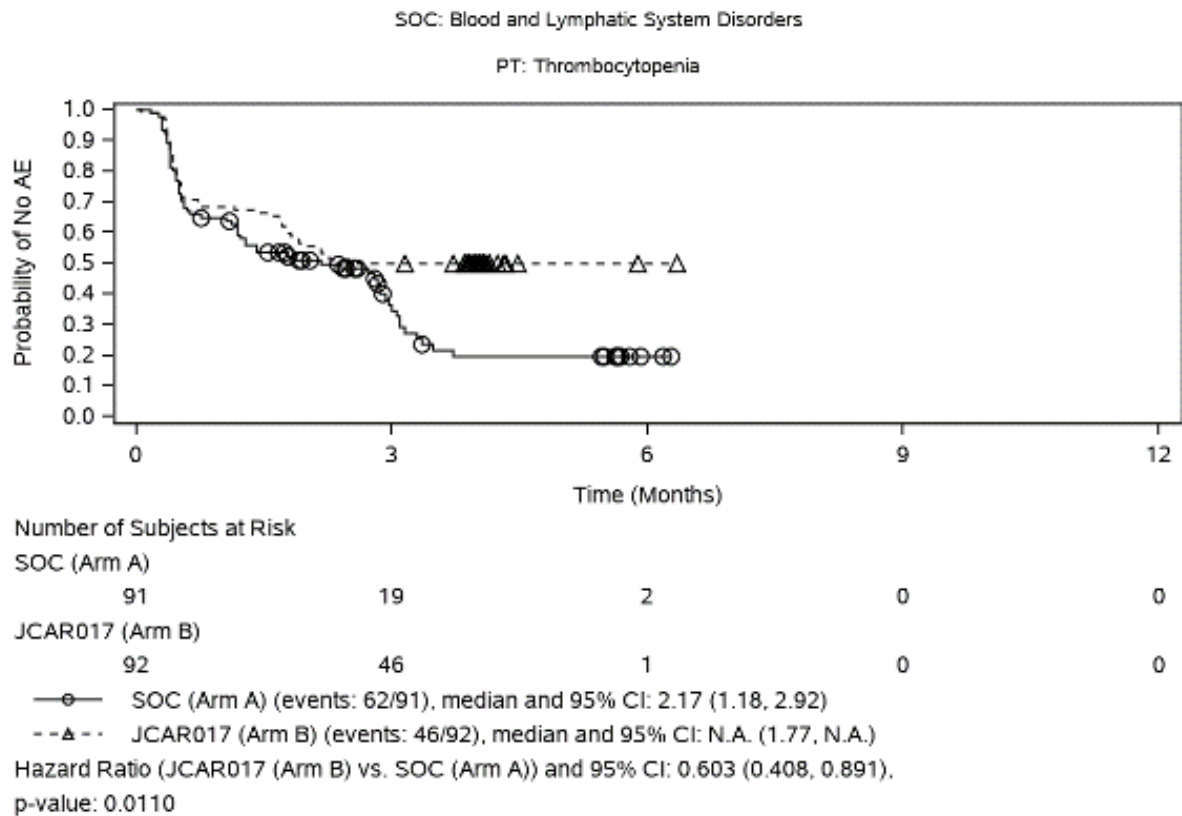


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lisocabtagen maraleucel N = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 91
TRANSFORM		
Gesamtrate UEs^c	92 (100)	90 (98,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84 (91,3)	77 (84,6)
Neutropenie	76 (82,6)	50 (54,9)
Anämie	62 (67,4)	62 (68,1)
Thrombozytopenie	55 (59,8)	66 (72,5)
Febrile Neutropenie	15 (16,3)	24 (26,4)
Lymphopenie	25 (27,2)	11 (12,1)
Leukopenie	17 (18,5)	13 (14,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	73 (79,3)	75 (82,4)
Brechreiz	49 (53,3)	53 (58,2)
Durchfall	23 (25,0)	39 (42,9)
Verstopfung	30 (32,6)	24 (26,4)
Erbrechen	18 (19,6)	27 (29,7)
Bauchschmerzen	13 (14,1)	13 (14,3)
Dyspepsie	5 (5,4)	11 (12,1)
Stomatitis	5 (5,4)	10 (11,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	69 (75,0)	68 (74,7)
Fatigue	37 (40,2)	37 (40,7)
Fieber	28 (30,4)	23 (25,3)
peripheres Ödem	15 (16,3)	17 (18,7)
Asthenie	11 (12,0)	8 (8,8)
Schleimhautentzündung	5 (5,4)	14 (15,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	45 (48,9)	64 (70,3)
Verminderter Appetit	21 (22,8)	32 (35,2)
Hypokaliämie	21 (22,8)	22 (24,2)
Hypomagnesiämie	15 (16,3)	21 (23,1)
Hypophosphatämie	7 (7,6)	17 (18,7)
Erkrankungen des Nervensystems	54 (58,7)	44 (48,4)
Kopfschmerzen	40 (43,5)	21 (23,1)
Schwindel	22 (23,9)	13 (14,3)
Periphere sensorische Neuropathie	7 (7,6)	10 (11,0)
Dysgeusie	3 (3,3)	11 (12,1)
Tremor	11 (12,0)	1 (1,1)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lisocabtagen maraleucel N = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 91
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	51 (55,4)	45 (49,5)
Rückenschmerzen	14 (15,2)	16 (17,6)
Arthralgie	13 (14,1)	10 (11,0)
Knochenschmerzen	12 (13,0)	9 (9,9)
Myalgie	11 (12,0)	5 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (45,7)	41 (45,1)
Husten	13 (14,1)	10 (11,0)
Dyspnoe	13 (14,1)	10 (11,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (43,5)	37 (40,7)
Untersuchungen	41 (44,6)	29 (31,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	33 (35,9)	32 (35,2)
Gefäßerkrankungen	35 (38,0)	26 (28,6)
Hypotonie	19 (20,7)	6 (6,6)
Hypertonie	10 (10,9)	7 (7,7)
Erkrankungen des Immunsystems	51 (55,4)	9 (9,9)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	45 (48,9)	0
Psychiatrische Erkrankungen	30 (32,6)	20 (22,0)
Schlaflosigkeit	19 (20,7)	10 (11,0)
Herzerkrankungen	21 (22,8)	22 (24,2)
Tachykardie	9 (9,8)	11 (12,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (18,5)	19 (20,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (18,5)	18 (19,8)
Augenerkrankungen	17 (18,5)	9 (9,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	13 (14,1)	8 (8,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen		
c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lisocabtagen maraleucel N = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 91
TRANSFORM		
Gesamtrate SUEs ^c	44 (47,8)	45 (49,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (16,3)	14 (15,4)
Febrile Neutropenie	7 (7,6)	9 (9,9)
Neutropenie	7 (7,6)	4 (4,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (13,0)	13 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (8,7)	13 (14,3)
Fieber	6 (6,5)	7 (7,7)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (13,0)	2 (2,2)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	12 (13,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (2,2)	8 (8,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,1)	7 (7,7)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	5 (5,5)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (5,4)	2 (2,2)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lisocabtagen maraleucel N = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 91
TRANSFORM		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	85 (92,4)	81 (89,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	82 (89,1)	73 (80,2)
Neutropenie	75 (81,5)	47 (51,6)
Thrombozytopenie	46 (50,0)	62 (68,1)
Anämie	48 (52,2)	51 (56,0)
Lymphopenie	24 (26,1)	9 (9,9)
Febrile Neutropenie	11 (12,0)	21 (23,1)
Leukopenie	15 (16,3)	11 (12,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (14,1)	21 (23,1)
Hypophosphatämie	3 (3,3)	8 (8,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (15,2)	19 (20,9)
Untersuchungen	16 (17,4)	10 (11,0)
Thrombozytenzahl verringert	7 (7,6)	2 (2,2)
Neutrophilenzahl erniedrigt	6 (6,5)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (7,6)	13 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (10,9)	5 (5,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (4,3)	10 (11,0)
Gefäßerkrankungen	9 (9,8)	5 (5,5)
Hypertonie	5 (5,4)	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (6,5)	5 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (6,5)	5 (5,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (2,2)	7 (7,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B übernommen</p> <p>c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lisocabtagen maraleucel N = 92	Induktion + HDCT + autologe SZT N = 91
TRANSFORM		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	0 (0)	4 (4,4)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	2 (2,2)
Verwirrtheitszustand	0 (0)	1 (1,1)
Substanzbedingte psychotische Störung	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (1,1)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	1 (1,1)
Tinnitus	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (1,1)
Akute Nierenschädigung	0 (0)	1 (1,1)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA Version 23.0 übernommen		
b. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Tabelle 23: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologer SZT

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Lisocabtagen maraleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
TRANSFORM						
Scheitern des kurativen Therapieansatzes						
Ereignisrate						
Alter						
< 65 Jahre	56	– 24 (42,9)	67	– 53 (79,1)	RR: 0,54 [0,39; 0,75] ^a	< 0,001 ^a
≥ 65 Jahre	36	– 21 (58,3)	25	– 20 (80,0)	RR: 0,73 [0,52; 1,02] ^a	0,08 ^a
Gesamt					Interaktion:	0,203 ^b
ereignisfreies Überleben (EFS)						
Alter						
< 65 Jahre	56	n. e. [10,1; n. b.] 24 (42,9)	67	2,3 [2,1; 4,2] 53 (79,1)	0,30 [0,18; 0,49] ^c	< 0,001 ^c
≥ 65 Jahre	36	10,2 [4,4; n. b.] 21 (58,3)	25	3,9 [2,2; 8,1] 20 (80,0)	0,49 [0,27; 0,91] ^c	0,024 ^c
Gesamt					Interaktion:	0,128 ^d
a. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [23]).						
b. eigene Berechnung; p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität						
c. unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell						
d. basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm (Behandlung x Subgruppenmerkmal)						
HDCT: Hochdosischemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SZT: Stammzelltransplantation						

I Anhang E 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 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 Lymphozytendepletion (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).

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-Anti-histaminikum 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, neuro-logischer 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, länger anhaltende Zytopenien, Hypogammaglobulinämie, Sekundäre Malignome, Tumorlysesyndrom, 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.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) ...	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer	II.18
II 2.2 Verbrauch.....	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.24
II 3 Literatur.....	II.25

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	II.8
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	chimärer Antigenrezeptor
CEOP	Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DRG	Diagnosis Related Group
EPOCH	Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison
FL3B	follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
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
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid
NUB	neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
Pola-BR	Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab
PMBCL	primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das hochmaligne B-Zell-Lymphom (HGBL), das primär mediastinale B-Zell-Lymphom (PMBCL) sowie das folliculäre Lymphom Grad 3B (FL3B) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neuen Anwendungsgebiet in der Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel als Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt
- Fragestellung 3: Patientinnen und Patienten, für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt

Für die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für sie eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt. Für die Patientinnen und Patienten der Fragestellungen 2 und 3 wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass sie nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.

Die Unterteilung erfolgte nach Einreichung des Dossiers, sodass in Modul 3 B keine Angaben nach den genannten Fragestellungen vorliegen. Der pU ermittelt ausschließlich eine Anzahl von Patientinnen und Patienten für die gesamte Zielpopulation.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

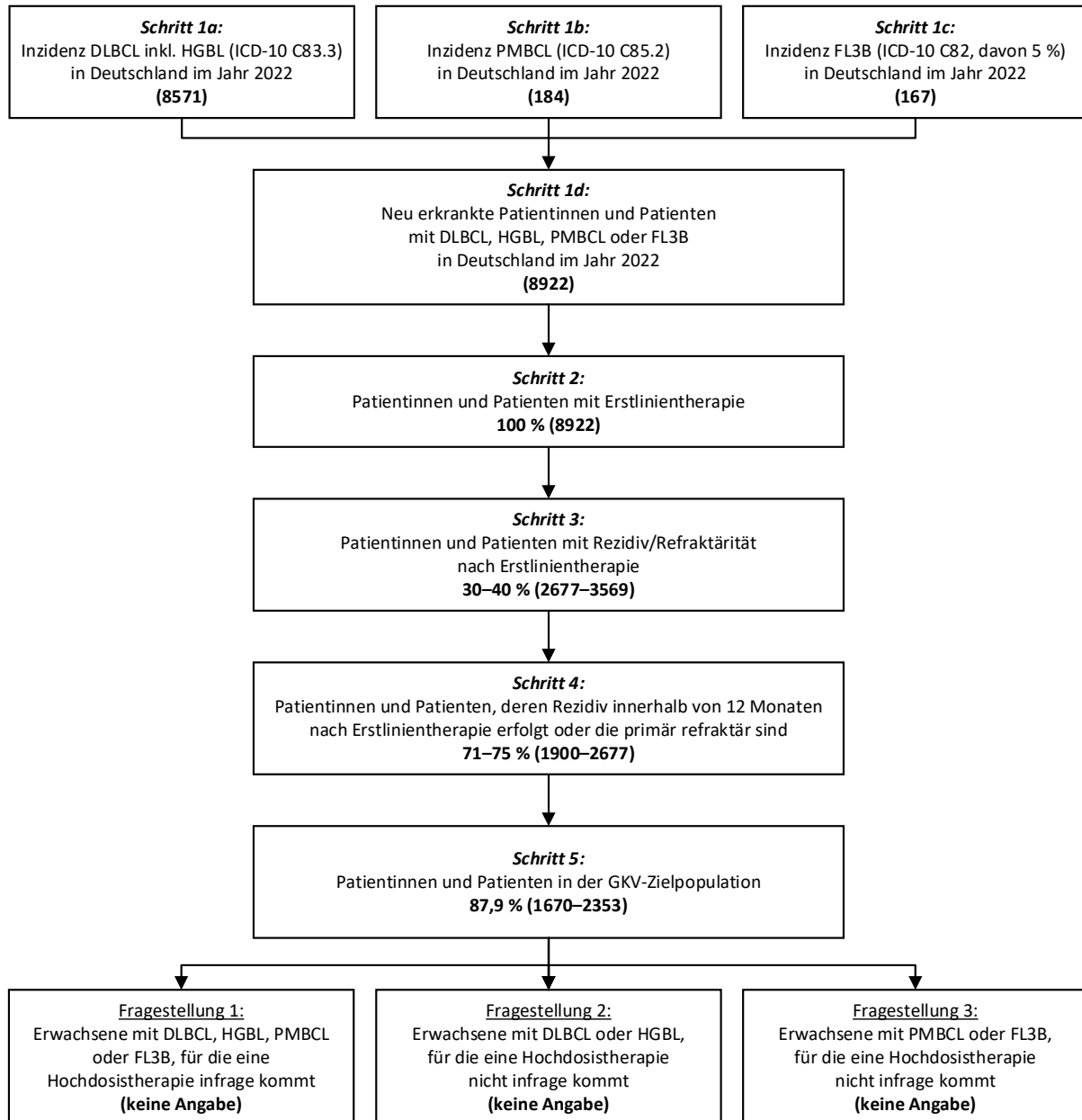
Der pU beschreibt, dass Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder die primär refraktär auf eine solche Therapie sind, ein besonders schlechtes Ansprechen auf die Zweitlinientherapie aufweisen. Laut pU ist die

Patientengruppe von einer durch schwere körperliche und psychosoziale Symptome bedingten Minderung der Lebensqualität betroffen sowie von einer hohen Mortalität. Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen gingen häufig mit z. B. kardialen Nebenwirkungen oder dem Auftreten sekundärer Neoplasien einher. Demnach bestehe für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein hoher Bedarf an potenziell kurativen Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit und einem gleichzeitig gut handhabbaren Sicherheitsprofil.

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) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; 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)

Schritte 1a bis 1d: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B in Deutschland im Jahr 2022

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B im Jahr 2022 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 nimmt an, dass Patientinnen und Patienten mit HGBl bereits über den Code C83.3 miterfasst sind, da das HGBl bis zur Aktualisierung der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2017 noch als Subtyp des DLBCL und nicht als separate Lymphomentität gegolten habe [3,4].

Der pU ermittelt auf Grundlage der Diagnosejahre 2012 bis 2017 mittlere jährliche Steigerungsraten für die Fallzahlen der genannten Erkrankungen (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 2022 (8571 Neuerkrankungen an DLBCL, 184 Neuerkrankungen an PMBCL und 3338 Neuerkrankungen an follikulären Lymphomen).

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 [5] 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 167 Fälle mit FL3B.

Gemäß dieser Vorgehensweise geht der pU von 8571 Neuerkrankungen an DLBCL und HGBl (Schritt 1a), 184 Neuerkrankungen an PMBCL (Schritt 1b) sowie 167 Neuerkrankungen an FL3B in Deutschland im Jahr 2022 aus. In Summe entspricht dies einer Anzahl von 8922 Patientinnen und Patienten (Schritt 1d).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie

Der pU trifft die Annahme, dass sämtliche Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 eine Erstlinientherapie erhalten.

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 [6,7] bzw. 60 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 nach einer Behandlung mit einem Rituximab-haltigen Regime geheilt sind [8-13].

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 30 % bis 40 % auf die Anzahlen aus Schritt 2. Daraus resultiert eine Spanne von 2677 bis 3569 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung nach der Erstlinientherapie.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, deren Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinientherapie erfolgt oder die primär refraktär sind

Anschließend nimmt der pU an, dass von der zuvor berechneten Spanne der Patientinnen und Patienten 71 % bis 75 % innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder eine primär refraktäre Erkrankung aufweisen. Dafür verweist er auf 5 verschiedene Quellen [14-18]. Darunter ist ein Artikel zu finden, der die Aussage eines US-amerikanischen Arztes beinhaltet, dass ungefähr 75 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL und einem Rezidiv dieses innerhalb von 1 Jahr nach der Erstlinientherapie erhalten [17]. Des Weiteren ist unter den vorgelegten Quellen eine Publikation zur ORCHARRD-Studie, in der verschiedene Therapien bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL oder FL3B untersucht wurden, die ein Rezidiv auf eine Erstlinientherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (R-CHOP) bzw. ein R-CHOP-ähnliches Regime erlitten haben oder gegenüber dieser Therapie refraktär waren [18]. Von der Intention-to-treat-Population der Studie hatte ein Anteil von ca. 71 % (316 von 445 Patientinnen und Patienten) auf die vorherige Erstlinientherapie als bestes Ansprechen ein komplettes Ansprechen \leq 12 Monate (ab Diagnose), ein partielles Ansprechen, eine stabile Erkrankung oder eine Progression. Die vom pU angenommene Anteilsspanne könnte auf diese beiden Angaben als Ober- bzw. Untergrenze zurückgehen.

Ausgehend von den Anzahlen aus dem vorherigen Schritt 3 und der angenommenen Anteilsspanne ergeben sich als Resultat dieses Schrittes 1900 bis 2677 Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie innerhalb von 12 Monaten ein Rezidiv erleiden oder gegenüber der Erstlinientherapie refraktär sind.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt geht der pU von einem GKV-Anteil von 87,9 % [19,20] aus. Unter dieser Annahme berechnet er eine Spanne von 1670 bis 2353 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Das vorliegende Dossier beinhaltet keine Aufteilung dieser Anzahlen nach den betrachteten Fragestellungen 1, 2 und 3.

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. Insgesamt ist die Angabe des pU zur Gesamtpopulation mit Unsicherheit behaftet, wie er auch im Dossier selbst beschreibt. Folglich könnte die Anzahl der Patientinnen und Patienten sowohl höher als auch geringer liegen als die Spanne des pU. Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe für die Bewertung erläutert. Anschließend findet eine Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren statt.

Ein übergreifender Unsicherheitsfaktor in der Berechnung des pU liegt darin, dass er ab Schritt 2 für HGBL, PMBCL und FL3B durchgängig den gleichen Verlauf und die gleichen Anteilswerte ansetzt wie für DLBCL. Zwar entsprechen bzw. ähneln die Empfehlungen für die Erstlinientherapie in den genannten Indikationen den Empfehlungen für das DLBCL [9,21-23]. Jedoch legt der pU keine Daten vor, die die von ihm getroffene Annahme identischer Anteilswerte bestätigen könnten.

Eine Einschränkung der Zielpopulation auf Erwachsene nimmt der pU in seiner Berechnung nicht vor. Die Auswirkung davon ist jedoch 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 [24]).

Zu den Schritten 1a bis 1d: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B in Deutschland im Jahr 2022

Mit Blick auf die nach Lymphomarten differenzierte Inzidenzberechnung ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

- Die vom pU vorgelegte Schätzung der DLBCL-Inzidenz innerhalb von 1 Jahr beruht auf den gleichen Daten des ZfKD wie im vorherigen Verfahren zu Lisocabtagen maraleucel [25,26]). Aufgrund der um 1 Jahr längeren Fortschreibung der Fallzahlen bis ins Jahr 2022 liegt die aktuelle Angabe zu den Neuerkrankungen aber noch etwas höher als im vorherigen Dossier (8571 Fälle vs. 8158 Fälle im vorherigen Dossier [25,26]).

Insbesondere bei dieser Lymphomart ist folgendes anzumerken: Der pU weist selbst darauf hin, dass eine zunehmend differenzierte Diagnose und Codierung in den letzten Jahren zu einer unverhältnismäßig hohen Steigerung der Inzidenz geführt haben könnte. Demzufolge könnten die vom pU berechneten mittleren Steigerungsraten, die der Inzidenz für das Jahr 2022 zugrunde liegen, potenziell zu einer Überschätzung der Anzahl der Neuerkrankungen führen. Ausgehend von einem Anteil von ca. 35 % der DLBCL an allen Non-Hodgkin-Lymphomen (Anteil der vom ZfKD auf Anfrage des pU ausgewiesenen Fallzahl von 6697 Neuerkrankungen mit ICD-10 C83.3 für das Jahr 2017 [2] an der aktuellsten offiziellen Angabe von 18 940 Neuerkrankungen mit ICD-10 C82-C88 für das Jahr 2017 [27]) und der Prognose der Neuerkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphomen für das Jahr 2022 laut Robert Koch-Institut (21 100 Fälle [28]) würde sich eine geringere Fallzahl ergeben als vom pU ausgewiesen (ca. 7400 Neuerkrankungen).

Der pU nimmt an, dass die Patientinnen und Patienten mit HGBL, für die ebenfalls eine Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel infrage kommt [1], über den ICD-10-Code C83.3 miterfasst sind. Einerseits ist nicht auszuschließen, dass in den vom pU für die Inzidenzberechnung herangezogenen Diagnosejahren (2012 bis 2017) zumindest ein Teil

der zu berücksichtigenden HGBL mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangement unter der ICD-10-Codierung C83.3 erfasst wurden [29]. Andererseits wurde in der Revision der 4. Auflage 2016 der Klassifikation lymphatischer Neoplasien der WHO das HGBL mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangement als neue provisorische separate Entität eingeführt [3]. Auch in der 5. Auflage 2022 eben jener Klassifikation findet sich eine definitive Entität (DLBCL / HGBL mit MYC und BCL2-Rearrangements) für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten [30]. Daher geht das Vorgehen des pU mit Unsicherheit einher.

Für HGBL mit MYC und BCL2- und / oder BCL6-Rearrangement werden in der Literatur eher geringe Anteilswerte an den DLBCL berichtet (z. B. 5 % bis 7 % [31] oder 4 % bis 8 % [32]). Vor diesem Hintergrund scheint die oben beschriebene Überschätzung der Inzidenz die aus der Annahme zu den HGBL resultierende Unsicherheit zu überwiegen.

- Die Angaben zur Inzidenz von PMBCL bzw. FL3B liegen in der Größenordnung der Angaben aus früheren Verfahren [26,33].

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie

Der pU nimmt für die Erstlinientherapie eine Therapierate von 100 % an.

Im Dossier zu Polatuzumab Vedotin aus dem Jahr 2022, in dem es um Erwachsene mit bisher unbehandeltem DLBCL ging, wurde als Untergrenze eine Therapierate von 90 % angesetzt [34,35]. Diese Angabe basiert jedoch ausschließlich auf den Ergebnissen einer Umfrage bei Ärztinnen und Ärzten aus verschiedenen westeuropäischen Ländern in den Jahren 2018 und 2019, die von Kantar Health (CancerMPact Treatment Architecture) durchgeführt wurde [15].

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

Die vom pU angesetzte Anteilsspanne (30 % bis 40 %) für Patientinnen und Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder deren Erkrankung gegenüber dieser Therapie refraktär ist, liegt in der Größenordnung der Angaben aus früheren Verfahren [33,36-38] mit Bezug zu DLBCL und teils weiteren Entitäten (PMBCL, FL3B).

Aus den vom pU vorgelegten Quellen geht teilweise nicht hervor, auf welche Daten die Angaben zur Rate der Rezidive und refraktärer Erkrankungen zurückgehen (siehe z. B. [9]). Ferner beschreibt die vom pU für seine Spanne mitvorgelegte Publikation von Gisselbrecht und Van den Neste [11] einen Anteil von 30 % bis 40 % für Rezidive und einen zusätzlichen Anteil von 10 % für refraktäre Erkrankungen; dies würde demnach für eine höhere Obergrenze sprechen als vom pU angenommen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, deren Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinientherapie erfolgt oder die primär refraktär sind

Mit Bezug auf Schritt 4 der Berechnung des pU ist die Beschreibung im Dossier nicht ausführlich genug. Es bleibt insbesondere bei 2 der von ihm ausgewiesenen Quellen [14,15] ohne nähere Erläuterung unklar, auf welche Angaben daraus sich die von ihm angesetzte Anteilsspanne stützt.

Bei der für die Obergrenze der Anteilsspanne (75 %) herangezogenen Quelle handelt es sich um eine Expertenmeinung ohne Verweis auf spezifische Daten [17]. Daraus ergibt sich Unsicherheit, weil sich z. B. die Aussage im Artikel auf Rezidive bezieht und unklar bleibt, ob das Auftreten refraktärer Erkrankungen zusätzlich zu berücksichtigen ist.

Bezüglich der für die Untergrenze (71 %) herangezogenen ORCHARRD-Studie [18] ist anzumerken, dass darin ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Salvage-Therapie und autologe Stammzelltransplantation von ihrer Ärztin bzw. ihrem Arzt als geeignete Zweitlinientherapie befunden wurde. Es ist demnach unklar, ob der aus der Studie entnommene Anteil für Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, auch auf diejenigen übertragbar ist, für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt, die aber ebenfalls zur Zielpopulation zählen.

Einordnung unter Berücksichtigung der Angaben aus früheren Verfahren

Bislang wurde die hier zu betrachtende Population mit Rezidiv oder refraktärer Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Erstlinientherapie noch in keinem anderen Verfahren quantifiziert. Die vom pU in Schritt 3 ausgewiesene Anzahl von 2677 bis 3569 Patientinnen und Patienten mit Rezidiv bzw. Refraktärität nach Erstlinientherapie liegt in der Größenordnung der entsprechenden Angabe aus dem vorherigen Dossier zu Lisocabtagen maraleucel aus dem Jahr 2022 (2548 bis 3397 Patientinnen und Patienten), das eine andere Indikation umfasste und in dem sich folglich noch abweichende Berechnungsschritte anschlossen [25,26]. Die etwas höhere Anzahl im vorliegenden Dossier ergibt sich lediglich aus der um 1 Jahr längeren Fortschreibung der mittleren jährlichen Steigerungsraten der Inzidenz bis ins Jahr 2022 (im vorherigen Dossier nur bis ins Jahr 2021). Beide Dossiers beruhen auf der gleichen Anfrage von Fallzahlen an das ZfKD.

Zur Aufteilung der Zielpopulation gemäß den Fragestellungen

Der pU nimmt keine Aufteilung der Zielpopulation gemäß den Fragestellungen 1, 2 und 3 vor (siehe Abschnitt II 1.1). In den Fragestellungen wird einerseits nach Entitäten differenziert (DLBCL, HGCL, PMBCL und FL3B) und andererseits danach, ob für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie infrage kommt. Ausgehend von den in Schritt 1 der Berechnung des pU ausgewiesenen Fallzahlen für die einzelnen Entitäten sowie der vom pU getroffenen Annahme gleicher Anteilswerte in den Schritten 2 bis 5 ergeben sich die

folgenden Fallzahlen innerhalb der gesamten GKV-Zielpopulation (1670 bis 2353 Patientinnen und Patienten):

- 1605 bis 2260 Patientinnen und Patienten mit DLBCL (inkl. HGBL),
- 34 bis 49 Patientinnen und Patienten mit PMBCL und
- 31 bis 44 Patientinnen und Patienten mit FL3B.

Das vorliegende Dossier beinhaltet keine nach Entitäten differenzierten Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt. Im vorherigen Dossier zu Lisocabtagen maraleucel wurde davon ausgegangen, dass ca. 50 % der Patientinnen und Patienten mit DLBCL, PMBCL oder FL3B und einem Rezidiv oder refraktärer Erkrankung nach der Erstlinientherapie Kandidatinnen bzw. Kandidaten für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation sind (siehe Schritt 4a der damaligen Berechnung) [25,26]. Es bleibt allerdings unklar auf welche konkreten Daten diese Anteilsangabe zurückgeht, auch wenn sie sich in der Literatur häufiger findet (siehe z. B. [32]). Demnach ist auch unsicher, inwiefern der Anteil auf die hier zu betrachtenden Patientinnen und Patienten übertragbar ist, die innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Mit Bezug auf die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 (Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt) werden in der vorliegenden Nutzenbewertung unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen für die folgenden Subgruppen ausgewiesen:

- Patientinnen und Patienten in einem Alter von < 65 Jahren und
- Patientinnen und Patienten in einem Alter von \geq 65 Jahren.

Im Hinblick auf die Anteilswerte dieser Patientengruppen liegen widersprüchliche Angaben auf Grundlage verschiedener Datenquellen vor:

- Bezogen auf Fallzahlen der Neuerkrankungen, die auch die Ausgangsbasis der Berechnung des pU bilden, machen Patientinnen und Patienten im Alter von \geq 65 Jahren einen Anteil von ca. 65 % aus, während Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren einen Anteil von ungefähr 35 % ausmachen. Dies geht z. B. aus einer Abfrage der Neuerkrankungen des Krebsregisters NRW (Diagnosejahre 2006 bis 2019) basierend auf den ICD-10-Codes C83.3 (DLBCL), C85.2 (PMBCL) und C82.4 (FL3B) hervor [24]. Es ist

jedoch fraglich, ob diese Anteile auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt.

- In der Zulassungsstudie TRANSFORM von Lisocabtagen maraleucel, in der Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie und hämatopoetische Stammzelltransplantation eingeschlossen wurden, beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren über beide Studienarme hinweg ca. 67 % und der Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ca. 33 % [1]. Es ist jedoch als Einschränkung insbesondere darauf hinzuweisen, dass den Einschlusskriterien der Studie zufolge nur Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 75 Jahren eingeschlossen wurden. Eine eigene Abfrage von Daten für das Jahr 2022 mithilfe des Datenbrowsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [39] unter Einsatz der ICD-10-Codes C83.3, C85.2 und C82.4 als Hauptdiagnosen und der in der Rubrik 8-805 „Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen“ des Operationen und Prozedurenschlüssels (Version 2023) enthaltenen Codes, weist darauf hin, dass die Anteilswerte der beiden Patientengruppen in einer ähnlichen Größenordnung liegen könnten wie in der Studie TRANSFORM. Hier ist als Limitation jedoch zu beachten, dass in den Daten des InEK z. B. nicht ersichtlich ist, in welcher Therapielinie die Patientinnen und Patienten die Stammzelltransplantation erhalten haben. Außerdem kann die beschriebene Abfrage keine Informationen dazu liefern wie die Altersverteilung bei Patientinnen und Patienten ausfällt, die z. B. wegen dem Nichtansprechen der Induktionstherapie keine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation erhalten können. Bei Mitbetrachtung dieser Patientinnen und Patienten könnte die Altersverteilung demnach anders ausfallen.

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen 2 und 3 keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden dafür 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 vom pU ermittelten jährlichen Steigerungsraten der Fallzahlen der Neuerkrankungen (siehe Schritt 1 der Berechnung in Abschnitt II 1.3.1) berechnet er bis zum Jahr 2027 einen Anstieg der Inzidenz 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 ^a	Kommentar
Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, davon	1670–2353	Die Angabe des pU für die Gesamtpopulation 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.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt^b (Fragestellung 1), davon <ul style="list-style-type: none"> ▫ Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren ▫ Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren 	keine Angaben	Dies folgt im Wesentlichen aus einer potenziellen Überschätzung in Schritt 1 sowie einer unsicheren Anteilsspanne in Schritt 4 der vorgelegten Berechnung (siehe Abschnitt II 1.3.2). Zu den Patientenzahlen nach den Fragestellungen 1, 2 und 3 macht der pU im Dossier keine Angaben.
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt^c (Fragestellung 2) 		
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt^c (Fragestellung 3) 		

a. Angaben des pU

b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.

c. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.

DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt (Fragestellung 1):
 - Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie
- Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 2): Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Pola-BR (Polatumumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)
 - Tafasitamab + Lenalidomid
- Erwachsene mit PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt (Fragestellung 3): Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)
 - dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison)
 - Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B)

Im Dossier finden sich keine Angaben zu den Kosten der vom G-BA benannten Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die erst nach Einreichung des Dossiers benannt wurde. Die vom pU vorgelegten Angaben zu den Kosten von Axicabtagen-Ciloleucel werden im Folgenden nicht kommentiert, da dieser Wirkstoff nicht Bestandteil der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ist.

Der pU liefert in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) ausschließlich Angaben zu den Kosten von Lisocabtagen maraleucel, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lisocabtagen maraleucel entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1].

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 01.05.2023.

Nach Angaben des pU wird dieser Wirkstoff nicht über den Großhandel vertrieben und ist nicht umsatzsteuerpflichtig. Er unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Somit fallen keine Rabatte nach § 130 bzw. § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V an. Diese Angaben des pU sind nachvollziehbar.

Gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) für 2023 des InEK [40] 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 2023 ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt für die Kosten von Lisocabtagen maraleucel vereinbart werden kann.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass gemäß der Fachinformation für Lisocabtagen maraleucel [1] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mit Cyclophosphamid (300 mg/m² Körperoberfläche pro Tag) und Fludarabin (30 mg/m² Körperoberfläche pro Tag) an jeweils 3 Tagen anfallen.

Für die Berechnung des Verbrauches der Vorbehandlung zur Lymphozytendepletion legt der pU die durchschnittliche Körperoberfläche von 1,9 m² zugrunde. Diese ermittelt er anhand der DuBois-Formel [41] und der durchschnittlichen Körpermaße von Erwachsenen gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [42]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2021 verfügbar [43]. Der vom pU jeweils angenommene Verbrauch inklusive Verwurf ergibt sich jedoch auch auf Grundlage der aktuelleren Mikrozensusdaten. Die Angaben des pU zu den Kosten von Cyclophosphamid und Fludarabin entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2023. Bei einer ambulanten Durchführung des gemäß der Fachinformation [1] notwendigen Screenings auf das Hepatitis-B-Virus, das Hepatitis-C-Virus und das humane Immundefizienzvirus sind die entsprechenden

Testungen als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen. Zudem könnten im ambulanten Bereich weitere Kosten für die empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin oder ein anderes H1-Antihistaminikum) anfallen. Diese Kosten werden vom pU nicht berücksichtigt.

Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [44,45]. Zusätzliche Kosten für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.

Im Rahmen einer stationären Gabe von Lisocabtagen maraleucel können weitere Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung (Diagnosis-Related-Group[DRG]-Erlös) abgerechnet werden. Hierunter fallen beispielsweise die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden Lymphozytendepletion sowie der gemäß der Fachinformationen von Lisocabtagen maraleucel [1] empfohlenen Prämedikation. Der pU gibt an, dass diese Kosten nicht bewertbar sind. Dies begründet er u. a. damit, dass die Behandlung mit einer chimärer Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapie bisher nicht im Fallpauschalen-Katalog über eine spezifische DRG-Ziffer abgebildet ist.

Zudem ist anzumerken, dass gemäß der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023 zu NUB des InEK [40] die Leistung „Gabe von CAR-T-Zellen zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen“ den NUB-Status 1 erhalten hat. Somit kann für das Jahr 2023 – 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 346 324,33 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten ohne Mehrwertsteuer sind für Lisocabtagen maraleucel plausibel.

Der pU berücksichtigt für Cyclophosphamid und Fludarabin (Vorbehandlung zur Lymphozytendepletion) Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Zusätzliche Kosten z. B. für die Verabreichung bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt.

Im Rahmen einer stationären Gabe von Lisocabtagen maraleucel können weitere Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden. Darunter fallen beispielsweise auch die Kosten einer ebenfalls möglichen stationären Anwendung der vorbereitenden Lymphozytendepletion sowie der gemäß der Fachinformationen von Lisocabtagen maraleucel [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 2023 ergänzend zu einem krankenhausespezifischen NUB-Entgelt für die Kosten des Arzneimittels auch ein NUB-Entgelt für den Zusatzaufwand vereinbart werden kann.

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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Lisocabtagen maraleucel	Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind	345 000,00	724,33	600,00	346 324,33	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. Zusätzliche Kosten z. B. für die Verabreichung der Vorbehandlung zur Lymphozytendepletion bleiben in der Darstellung des pU unberücksichtigt. Im Rahmen einer stationären Gabe können weitere Kosten anfallen, die in Form einer pauschalierten Vergütung (DRG-Erlös) abgerechnet werden.
Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener ^b Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^c (Fragestellung 1)	keine Angabe				–

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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^d ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^d 	Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^e (Fragestellung 2)	keine Angabe				–
Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP ▪ dosisadjustiertes EPOCH ▪ Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B) 	Erwachsene mit PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^e (Fragestellung 3)	keine Angabe				–

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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. In der Therapielinie kommt gemäß G-BA eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>d. Die Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid bezieht sich ausschließlich auf das DLBCL (Zulassung 2020/2021). Mit der aktualisierten WHO-Klassifikation von 2022 [30] wurde das HGBl als definitive Entität neu gelistet. Vor dieser Aktualisierung wurden aggressive Lymphome mit MYC- und BCL2/6-Rearrangements dem DLBCL zugeordnet, sodass das HGBl zum Zeitpunkt der Zulassung von Pola-BR und Tafasitamab + Lenalidomid nicht separat im Anwendungsgebiet spezifiziert wurde. Daher erachtet der G-BA eine Benennung dieser Therapieoptionen sowohl für das DLBCL als auch das HGBl als sachgerecht.</p> <p>e. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p> <p>CAR: chimärer Antigenrezeptor; CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; DRG: Diagnosis Related Group; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HGBl: hochmalignes B-Zell-Lymphom; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; NUB: neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund fehlender Datenlage im Anwendungsgebiet keine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile in der GKV-Zielpopulation möglich ist. Er gibt zudem an, dass zu möglichen Kontraindikationen oder den Patientenpräferenzen derzeit keine Daten vorliegen.

II 3 Literatur

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

1. Bristol-Myers Squibb GmbH, Co K. BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion. 2022.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Anfrage; Data on file. 2021.
3. 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>.
4. Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematol Oncol* 2017; 35: 37-45.
5. 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>.
6. 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).
7. 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).
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: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Juli 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
10. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 498-505. <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.498>.
11. 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>.

12. 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>.
13. 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>.
14. Harris LJ, Patel K, Martin M. Novel Therapies for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci* 2020; 21(22). <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21228553>.
15. Kanas G, Ge W, Quek RGW et al. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020–2025. *Leuk Lymphoma* 2022; 63(1): 54-63.
16. Lunning M, Che M, Gu T et al. Abstract: treatment patterns and real-world outcomes in patients (pt) with large b-cell lymphoma (lbcl) WHO received second-line (2l) therapy [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <https://library.ehaweb.org/eha/2022/eha2022-congress/358063/matthew.lunning.treatment.patterns.and.real-world.outcomes.in.patients.28pt29.html?f=listing%3D4%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Aspeaker%3D908188>.
17. OncoLive. Pan Pacific Lymphoma Conference - ASCT No Longer Suitable for the Majority of Patients with DLBCL [online]. 2022 [Zugriff: 14.04.2023]. URL: <https://www.onclive.com/view/asct-no-longer-suitable-for-the-majority-of-patients-with-dlbcl>.
18. 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>.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenzustand. Monatswerte Januar-März 2023. Stand: Januar 2023 [online]. 2022 [Zugriff: 01.05.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Maerz_2023.pdf.
20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.

21. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Stand: 31.10.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 03.11.2022]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-038OL.html>.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie. Follikuläres Lymphom; Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@pdf-latest?filename=follikulaeres-lymphom.pdf>.
23. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Langversion 1.0 [online]. 2020 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/>.
24. Landeskrebsregister NRW. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen nach Alter [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/age>.
25. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 24.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/869/#dossier>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.01.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-90_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
27. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 30.06.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
28. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2_021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
29. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014; 2014(1): 90-99. <https://dx.doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.90>.

30. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7): 1720-1748. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
31. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer* 2018; 124(24): 4622-4632. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.31646>.
32. 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>.
33. 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.
34. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/839/#dossier>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (unbehandeltes diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-22_polatuzumab-vedotin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
36. Roche Pharma. Polatuzumab Vedotin (POLIVY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/518/#dossier>.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Polatuzumab Vedotin (diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/G20-01_Polatuzumab-Vedotin_Bewertung-35a-Absatz-1-Satz-11-SGB-V_V1-0.pdf.
38. 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>.
39. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. InEK Datenbrowser - Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://datenbrowser.inek.org/DRG2022>.

40. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2023: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [online]. 2023 [Zugriff: 08.03.2023]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/12793/file/Aufstellung_Informationen_NUB_DRG_2023.pdf.
41. Shuter B, Aslani A. Body surface area: Du Bois and Du Bois revisited. Eur J Appl Physiol 2000; 82(3): 250-254. <https://dx.doi.org/10.1007/s004210050679>.
42. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.
43. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
44. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
45. 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); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 08.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.