

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

Addendum zum Projekt A23-48
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white capital letters.

ADDENDUM

Projekt: A23-98

Version: 1.0

Stand: 26.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1664

DOI: 10.60584/A23-98

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie) – Addendum zum Projekt A23-48

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.10.2023

Interne Projektnummer

A23-98

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-98>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); Addendum zum Projekt A23-48 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-98>.

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse	4
2.1.1 Verzerrungspotenzial	4
2.1.2 Ergebnisse.....	5
2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	14
2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	15
2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	16
2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	21
2.3 Zusammenfassung.....	24
3 Literatur	27
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven	28
A.1 Scheitern des kurativen Therapieansatzes.....	28
A.2 Nebenwirkungen	29
Anhang B Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes.....	33
B.1 Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT.....	6
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	17
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT	22
Tabelle 4: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..	25
Tabelle 5: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologer SZT	33

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS einschließlich Nichterreichen eines CR bis 18 Wochen nach Randomisierung) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	28
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	29
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom (operationalisiert über UEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	30
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Nierenschädigung (PT, SUEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation.....	31
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation	32
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS einschließlich Nichterreichen eines CR bis 18 Wochen nach Randomisierung) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Subgruppe < 65 Jahre.....	34
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS einschließlich Nichterreichen eines CR bis 18 Wochen nach Randomisierung) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Subgruppe ≥ 65 Jahre.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BOR	Best overall Response (bestes Ansprechen)
CR	vollständiges Ansprechen
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
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
FL3B	folikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HDCT	Hochdosischemotherapie
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PMBCL	primär mediastinales B-Zell-Lymphom
PR	partielleres Ansprechen
PT	Preferred Term (Bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
R-GDP	Rituximab, Dexamethason, Gemcitabin, Cisplatin
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
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.10.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-48 (Lisocabtagen maraleucel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen der Studie TRANSFORM [2,3] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier des pU [4]. Bewertet werden sollen die nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) mit Berücksichtigung des Nicht-Ereichens eines vollständigen Ansprechens (CR) zu Monat 18 als qualifizierendes Ereignis sowie die nachgereichten Auswertungen zu den Effektschätzungen der spezifischen unerwünschten Ereignisse (UEs). Zudem soll eine Aussage zur Quantifizierung des Zusatznutzens unter der Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der zweckmäßigen Induktionstherapie auf R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) getroffen werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel wurde für Fragestellung 1 der Dossierbewertung A23-48 (Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom [DLBCL], hochmalignem B-Zell-Lymphom [HGBL], primär mediastinalem B-Zell-Lymphom [PMBCL] oder folliculärem Lymphom Grad 3B [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 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) TRANSFORM herangezogen. Diese Studie untersucht den Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber einer Induktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) mit autologer Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie (nachfolgend als Induktion + HDCT + autologe SZT bezeichnet).

In der Dossierbewertung wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. In der Studie TRANSFORM wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes jedoch nicht direkt als Endpunkt erhoben. Für die Dossierbewertung wurden daher als Operationalisierung für den Endpunkt näherungsweise die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie TRANSFORM, dem kombinierten Endpunkt EFS, erfasst wurden. Von der im Dossier für das EFS vorliegenden Operationalisierung waren jedoch potenziell nicht alle Ereignisse umfasst, die notwendig sind, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollständig abzubilden. Darüber hinaus lagen im Dossier des pU zu einigen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen keine Informationen zur statistischen Signifikanz vor, obwohl dem pU mithilfe des Log-Rank-Tests die Berechnung von p-Werten möglich gewesen wäre. Zudem lagen für diese Endpunkte auch nur vereinzelt Kaplan-Meier-Kurven vor.

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ergänzende Auswertungen zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes sowie zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt. Diese werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

Das IQWiG wurde durch den G-BA darüber hinaus mit der Quantifizierung des Zusatznutzens unter der Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der Induktionstherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf R-GDP, R-ICE oder R-DHAP beauftragt. Im vorliegenden Addendum wird daher der Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Voraussetzung dieser Änderung bewertet.

Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Berücksichtigung des Nichterreichens eines vollständigen Ansprechens nach Abschluss der Therapie als Ereignis

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 eines partiellen Ansprechens (PR) zu Woche 9 nach der Randomisierung
- Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken

Wie in der Dossierbewertung beschrieben, sind von dieser Operationalisierung jedoch potenziell nicht alle Ereignisse umfasst, die notwendig sind, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes vollständig abzubilden. 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. In der Studie TRANSFORM erfolgte die erste Beurteilung des Ansprechens nach Behandlungsende in beiden Studienarmen zu Woche 18. Zu diesem Zeitpunkt bedeutet das Vorliegen eines PR ebenfalls ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Im Endpunkt EFS hätte daher auch das Nichterreichen eines CR zu Woche 18 als eigenständiges qualifizierendes Ereignis erfasst werden müssen, zusätzlich zu den anderen bereits eingehenden Ereignissen.

Um den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden, wurde in der Dossierbewertung trotz dieser Unsicherheit das EFS sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (im Folgenden als Ereignisrate bezeichnet) herangezogen. Um die bestehende Unsicherheit bezüglich des Nichterreichens eines CR zu Woche 18 zu adressieren, wurde für die Ereignisrate eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt und für die Bewertung des Endpunkts berücksichtigt. In dieser Analyse wurde das Vorliegen eines PR als bestes Ansprechen (BOR) zu Woche 18 zusätzlich als Ereignis für die Ereignisrate gewertet, wobei die Annahme zugrunde gelegt wurde, dass bei keinem der zusätzlich berücksichtigten Patientinnen und Patienten nachfolgend ein Progress innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie auftrat. Wie in der Dossierbewertung beschrieben ist jedoch davon auszugehen, dass dies mindestens für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit PR als bestes Ansprechen zu Woche 18 zutraf, und dass solche Patientinnen und Patienten in der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mehrfach als Ereignis gezählt wurden. Für die Dossierbewertung blieb jedoch unklar, wie viele Patientinnen und Patienten mit Ereignis dies betraf.

Darüber hinaus blieb unklar, wie sich die Patientinnen und Patienten mit PR als BOR zu Woche 18 auf die bewertungsrelevanten Subgruppen verteilen. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten < 65 Jahre wurde dennoch davon ausgegangen, dass sich auch bei Berücksichtigung des Nichterreichens eines CR zu Woche 18 nach Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu

Induktion + HDCT + autologe SZT ergibt. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre war in der vorliegenden Datensituation aufgrund der Unsicherheit dagegen keine Aussage zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Induktion + HDCT + autologe SZT für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes möglich.

Der pU hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Auswertungen für EFS und Ereignisrate (einschließlich Subgruppenanalysen) vorgelegt, in denen das Nichterreichen eines CR bis 18 Wochen nach Randomisierung als zusätzliches qualifizierendes Ereignis berücksichtigt wird. Diese Auswertungen sind als Operationalisierung des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes geeignet und werden im Folgenden für die Bewertung herangezogen.

Nebenwirkungen: Vollständigkeit der vorliegenden Auswertungen

Wie in der Dossierbewertung A23-48 beschrieben, legte der pU in Modul 4 B des Dossiers für einige Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, für die Ereignisse nur in 1 Studienarm aufgetreten sind, ausschließlich Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Für diese Endpunkte legte 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 lagen für diese Endpunkte auch nur vereinzelt Kaplan-Meier-Kurven vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU p-Werte und Kaplan-Meier-Kurven für diese Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen vorgelegt. Die p-Werte werden im Folgenden für die Bewertung herangezogen. Effektschätzungen waren über das vom pU vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell für diese Endpunkte jedoch nicht berechenbar. Sofern die übergeordnete Systemorganklasse (SOC) eines spezifischen UE überwiegend Ereignisse des betreffenden PT umfasste, werden nachfolgend daher 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. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang A.2 dargestellt.

2.1 Ergebnisse

2.1.1 Verzerrungspotenzial

In Bezug auf das endpunktübergreifende sowie das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial ergeben sich keine Änderungen gegenüber der Dossierbewertung A23-48.

Wie in Abschnitt I 4.2 der Dossierbewertung A23-48 beschrieben, liegt für den Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom 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 vor. Die vom pU mit seiner Stellungnahme nachgereichten Kaplan-Meier-Kurven zu dem Endpunkt (siehe Abbildung 3 in Anhang A.2) bestätigen diese Einschätzung, die in der Dossierbewertung A23-48 auf

Grundlage der näherungsweise Betrachtung der übergeordneten SOC Erkrankungen des Immunsystems (UE) getroffen wurde.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

In der Dossierbewertung A23-48 bestand für die Studie TRANSFORM eine Unsicherheit, die sich daraus ergab, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie im Vergleichsarm der Studie nicht vollständig umgesetzt wurde. Die Studie konnte in der vorliegenden spezifischen Datenkonstellation dennoch für Fragestellung 1 der Bewertung interpretiert werden, jedoch war die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für diese Fragestellung reduziert, wie in Abschnitt I 3.2 der Dossierbewertung beschrieben. Daher ließen sich auf Basis der Studie TRANSFORM für Fragestellung 1 der Dossierbewertung maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ableiten. Zudem ließen sich auf Basis der Ergebnisse der Studie aus diesem Grund keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Im vorliegenden Addendum erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens unter der Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der Induktionstherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf R-GDP, R-ICE oder R-DHAP. Unter dieser Voraussetzung lassen sich auf Basis der Studie TRANSFORM für Fragestellung 1 maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, sowie Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

2.1.2 Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT 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 infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die vom pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind im Anhang A dargestellt.

Tabelle 1: 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	– 50 (54,3)	92	– 76 (82,6)	RR: 0,67 [0,55;0,82]; < 0,001 ^c
Tod	92	– 4 (4,3)	92	– 2 (2,2)	–
PD nach Erreichen eines CR oder PR	92	– 31 (33,7)	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 Wirksamkeits- bedenken	92	– 3 (3,3)	92	– 5 (5,4)	–
kein Erreichen eines CR bis 18 Wochen nach Randomisierung	92	– 8 (8,7)	92	– 5 (5,4)	–
ereignisfreies Überleben (EFS)	92	11,7 [6,0; n. b.] 50 (54,3)	92	2,4 [2,2; 4,5] 76 (82,6)	0,37 [0,26; 0,53]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, FACT-LymS)	keine geeigneten Daten ^d				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^d				

Tabelle 1: 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.; 0,054 ^f
Zytokin- Freisetzungssyndrom ^g	92	n. e. [1,48; n. b.] 45 (48,9)	91	n. e. 0 (0)	n. b.; < 0,001 ^f
darin enthalten: schwerwiegendes Zytokin- Freisetzungssyndrom ^{h, i}	92	n. e. 12 (13,0)	91	n. e. 0 (0)	n. b.; < 0,001 ^f
neurologische Toxizität ^j	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 ^k	92	n. e. 10 (10,9)	91	n. e. 5 (5,5)	2,61 [0,71; 9,58]; 0,148
schwere Infektionen ^l	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 1: 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) ^m	92	n. e. 0 (0)	91	n. e. 5 (5,5)	n. b.; 0,015 ^f
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.; 0,038 ^f
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 1: 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. Sofern nicht anders angegeben: 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. Effekt: Mantel-Haenszel-Methode; 95 %-KI und p-Wert: Normalverteilungsapproximation; 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>d. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A23-48</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>f. p-Wert basierend auf Log-Rank-Test</p> <p>g. Operationalisiert über UEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom. Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pU vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. 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 der Dossierbewertung A23-48.</p> <p>h. 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 der Dossierbewertung A23-48.</p> <p>i. Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pU vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. 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 der Dossierbewertung A23-48.</p> <p>j. operationalisiert über UEs der SOC Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>k. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>l. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>m. Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pU vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. 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 der Dossierbewertung A23-48.</p>					

Tabelle 1: 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 (%)	
CR: vollständiges 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; HDCT: Hochdosischemotherapie; 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; sAAIPI: Sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SD: stabile Erkrankung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtüberleben, Scheitern des kurativen Therapieansatzes, schwere UEs und Zytokin-Freisetzungssyndrom maximal Hinweise und für alle weiteren Endpunkte (schwerwiegende UEs [SUEs], Abbruch wegen UEs und weitere spezifische UEs) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre nicht belegt (siehe Abschnitt 2.1.3).

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert über die Ereignisrate und das EFS jeweils einschließlich Nichterreichen eines CR bis 18 Wochen nach Randomisierung, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT. Im Gegensatz zu der Dossierbewertung A23-48, in der aufgrund der näherungsweise Betrachtung des Endpunkts und der damit verbundenen Unsicherheit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre keine Aussage zu Vor- oder Nachteilen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT für den Endpunkt möglich war, zeigt sich in der nun vorliegenden Datensituation keine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal Alter (Ergebnisse der Subgruppenanalysen siehe Anhang B). Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Die Ergebnisse der Operationalisierungen Ereignisrate und EFS unterscheiden sich jedoch hinsichtlich ihres Ausmaßes. In der vorliegenden Datensituation wird unter Berücksichtigung der Unterschiede in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie den zeitlichen Verläufen (siehe Anhang A.1) das Ausmaß des Zusatznutzens insgesamt als beträchtlich eingestuft (siehe Abschnitt 2.2.1).

Unabhängig davon, dass für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorliegt, zeigen sich tendenziell ähnliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen zu den Subgruppen nach Alter wie für das Gesamtüberleben, mit einem weniger ausgeprägten positiven Effekt für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (siehe Anhang B).

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 der Dossierbewertung A23-48). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 der Dossierbewertung A23-48). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

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

Für den Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie das darin enthaltene schwerwiegende Zytokin-Freisetzungssyndrom zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich für das Zytokin-Freisetzungssyndrom ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für das schwerwiegende Zytokin-Freisetzungssyndrom ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

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. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere Infektionen (schwere UEs)

Für den Endpunkt schwere Infektionen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden 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. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Akute Nierenschädigung (SUEs)

Für das spezifische SUE akute Nierenschädigung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

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. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT.

Neutrophilenzahl erniedrigt, Neutropenie, Lymphopenie (schwere UEs)

Für die spezifischen schweren UEs Neutrophilenzahl erniedrigt, Neutropenie und Lymphopenie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden 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 sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index (sAAIPI) vor. Es ergibt sich für

Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 0 oder 1 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 2 oder 3 ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 2 oder 3 nicht belegt (siehe Abschnitt 2.1.3).

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 ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Männer nicht belegt (siehe Abschnitt 2.1.3).

2.1.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

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

Dabei wird die in Abschnitt I 4.4 der Dossierbewertung A23-48 beschriebene Methodik angewendet.

In den vom pU nachgereichten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich keine statistisch signifikante Interaktion für die untersuchten Subgruppenmerkmale. Daher ergeben sich gegenüber der Dossierbewertung A22-48 keine Änderungen hinsichtlich der relevanten Effektmodifikationen. Die Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der Subgruppenergebnisse (siehe Tabelle 17 der Dossierbewertung A23-48) werden nachfolgend zusammengefasst.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Induktion + HDCT + autologe SZT. Es ergibt sich für Patientinnen und

Patienten < 65 Jahre ein Hinweis auf einen Zusatznutzen 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. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein Zusatznutzen ist damit für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre für diesen Endpunkt nicht belegt.

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. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 0 oder 1 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden 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. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Patientinnen und Patienten mit sAAIPI 2 oder 3 für diesen Endpunkt nicht belegt.

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. Es ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Für Männer zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für Männer für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung 1 der Dossierbewertung A23-48 auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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

2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 2).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohend sein, bzw. zeigt ein Ereignis im Endpunkt, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum anderen geht das Ereignis Tod jeglicher Ursache als Komponente in den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Alter		
< 65 Jahre	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,32 [0,15; 0,68]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
≥ 65 Jahre	23,0 vs. 29,9 Monate HR: 1,40 [0,66; 2,96]; p = 0,378	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit Beobachtung über 36 Monate		
Morbidität		
Scheitern des kurativen Therapieansatzes		Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen
Ereignisrate	54,3 % vs. 82,6 % RR: 0,67 [0,55; 0,82]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
ereignisfreies Überleben (EFS)	11,7 vs. 2,4 Monate HR: 0,37 [0,26; 0,53]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ- C30, FACT-LymS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	4,4 vs. 3,1 Monate HR: 0,89 [0,58; 1,36]; p = 0,594	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	0,6 vs. 0,5 Monate HR: 1,17 [0,86; 1,61]; p = 0,322	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	k. A. vs. k. A. Monate 0 % vs. 4,4 % HR: n. b.; p = 0,054	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Zytokin-Freisetzungssyndrom darin enthalten: schwerwiegendes Zytokin- Freisetzungssyndrom	n. e. vs. n. e. Monate 48,9 % vs. 0 % HR: n. b. ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis n. e. vs. n. e. Monate 13,0 % vs. 0 % HR: n. b. ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich ^{d, e}
neurologische Toxizität darin enthalten: schwere neurologische Toxizität	1,4 vs. 3,3 Monate HR: 1,36 [0,90; 2,06]; p = 0,141 n. e. vs. n. e. Monate HR: 2,61 [0,71; 9,58]; p = 0,148	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Infektionen	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,62 [0,31; 1,27]; p = 0,191	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
weitere spezifische UEs		
Durchfall (UEs)	n. e. vs. 3,3 Monate HR: 0,43 [0,26; 0,73]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schleimhautentzündung (UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,25 [0,09; 0,70]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,18 [0,04; 0,90]; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
akute Nierenschädigung (SUEs)	n. e. vs. n. e. Monate 0 % vs. 5,5 % HR: n. b. ^f ; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^f
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,30 [0,09; 0,98]; p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate 6,5 % vs. 0 % HR: n. b.; p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Neutropenie (schwere UEs)	1,3 vs. 3,0 Monate HR: 1,80 [1,24; 2,60] HR: 0,56 [0,38; 0,81] ^g ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Lymphopenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. Monate HR: 3,14 [1,41; 7,00] HR: 0,32 [0,14; 0,71] ^g ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
febrile Neutropenie (schwere UEs) sAAPI 0 oder 1	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,19 [0,06; 0,59]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
2 oder 3	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,10 [0,37; 3,31]; p = 0,865	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Thrombozytopenie (schwere UEs) Geschlecht männlich	1,9 vs. 2,8 Monate HR: 0,92 [0,56; 1,51]; p = 0,739	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weiblich	n. e. vs. 0,6 Monate HR: 0,34 [0,18; 0,62]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Lisocabtagen maraleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der Dossierbewertung A23-48</p> <p>d. Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pU vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird daher behelfsweise die übergeordnete SOC Erkrankungen des Immunsystems (UEs) herangezogen, deren Ereignisse überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom umfassen: 51 (55,4 %) vs. 9 (9,9 %); HR 6,96 [3,41; 14,18]; umgedrehte Effektrichtung (eigene Berechnung): 0,14 [0,07; 0,29]; p < 0,001</p> <p>e. Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pU vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird daher behelfsweise die übergeordnete SOC Erkrankungen des Immunsystems (SUEs) herangezogen, deren Ereignisse überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom umfassen: 12 (13,0 %) vs. 2 (2,2 %); HR: 5,91 [1,32; 26,48]; umgedrehte Effektrichtung (eigene Berechnung): 0,17 [0,04; 0,76]; p = 0,020</p> <p>f. Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pU vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird daher behelfsweise die übergeordnete SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SUEs) herangezogen, deren Ereignisse überwiegend das PT akute Nierenschädigung umfassen: 1 (1,1 %) vs. 7 (7,7 %); HR: 0,11 [0,01; 0,88]; p = 0,038</p> <p>g. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; HDCT: Hochdosismtherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Cancer-30; RR: relatives Risiko; SAAIPI: Sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter < 65 Jahre: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit Beobachtung über 36 Monate	
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Scheitern des kurativen Therapieansatzes: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: gering ▪ akute Nierenschädigung (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: gering ▪ febrile Neutropenie (schwere UEs): <ul style="list-style-type: none"> ▫ sAAIPI 0 oder 1: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: erheblich ▪ Thrombozytopenie (schwere UEs): <ul style="list-style-type: none"> ▫ weiblich: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: erheblich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ▪ Neutropenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Lymphopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchfall, Schleimhautentzündung (jeweils UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zytokin-Freisetzungssyndrom: Hinweis auf einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	
sAAIPI: Sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; HDCT: Hochdosischemotherapie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive als auch negative Effekte für Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT. Diese beziehen sich nur für das Gesamtüberleben auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes beziehen sich die beobachteten Effekte auf den geplanten Beobachtungszeitraum von etwa bis zu 36 Monaten nach Randomisierung (siehe Tabelle 8 der Dossierbewertung A23-48). Dieser gemäß Planung verkürzte Beobachtungszeitraum bleibt für

die Bewertung aufgrund des herangezogenen Datenschnitts, zu dem kein Patient bzw. keine Patientin länger beobachtet wurde, jedoch ohne Konsequenz. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beziehen sich die beobachteten Effekte hingegen ausschließlich auf einen verkürzten Beobachtungszeitraum.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren spiegelt sich dies auch im Gesamtüberleben wider, für das sich in dieser Altersgruppe ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen zeigt, während für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben nicht belegt ist. Unabhängig davon, dass für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorliegt, spiegeln sich diese Verhältnisse tendenziell auch in den Ergebnissen zu den Subgruppenanalysen in diesem Endpunkt wider, mit einem weniger ausgeprägten positiven Effekt für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren (Subgruppenergebnisse siehe Anhang B). In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zeigen sich positive Effekte unter anderem für das spezifische SUE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die spezifischen UEs Durchfall und Schleimhautentzündung. Negative Effekte zeigen sich unter anderem für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (einschließlich schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom) sowie für Neutropenien und Lymphopenien (jeweils schwere UEs). In Bezug auf die Gesamtraten der SUEs und schweren UEs, auf die neurologische Toxizität (einschließlich schwerer neurologischer Toxizität) sowie auf schwere Infektionen zeigen sich keine positiven oder negativen Effekte.

Zusammenfassend ergibt sich unter Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der Induktionstherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf R-GDP, R-ICE oder R-DHAP für Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren 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 Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren 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 unter Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der Induktionstherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf

R-GDP, R-ICE oder R-DHAP insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.3 Zusammenfassung

Unter Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der Induktionstherapie-Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf R-GDP, R-ICE oder R-DHAP für die Fragestellung 1 der Dossierbewertung A23-48 (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) ändern die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten die Aussage zum Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel aus der Dossierbewertung für diese Fragestellung. Für die anderen Fragestellungen ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A23-48.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-48 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	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 ^a	Induktionstherapie ^b mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) oder ▪ R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder ▪ R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener ^c Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ < 65 Jahre: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^d ▪ ≥ 65 Jahre: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen^d
2	für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^e	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^f unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pola-BR^g ▪ Tafasitamab + Lenalidomid^g 	Zusatznutzen nicht belegt
3	für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt ^e	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^f unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ▪ CEOP ▪ dosisadjustiertes EPOCH ▪ Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt.</p> <p>b. Dargestellt ist die zweckmäßige Vergleichstherapie unter der Voraussetzung der nachfolgenden Änderung der Induktionstherapie-Komponente auf R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin).</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. In die Studie TRANSFORM wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die eine autologe SZT infrage kam. 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.</p> <p>e. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten nach einer Erstlinien-Immuntherapie in der Regel weiter antineoplastisch behandelt werden.</p>			

Tabelle 4: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>f. 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 Behandlung der 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>g. 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; PMBCL: primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatumumab-Vedotin, Bendamustin, Rituximab; SGB: Sozialgesetzbuch; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>			

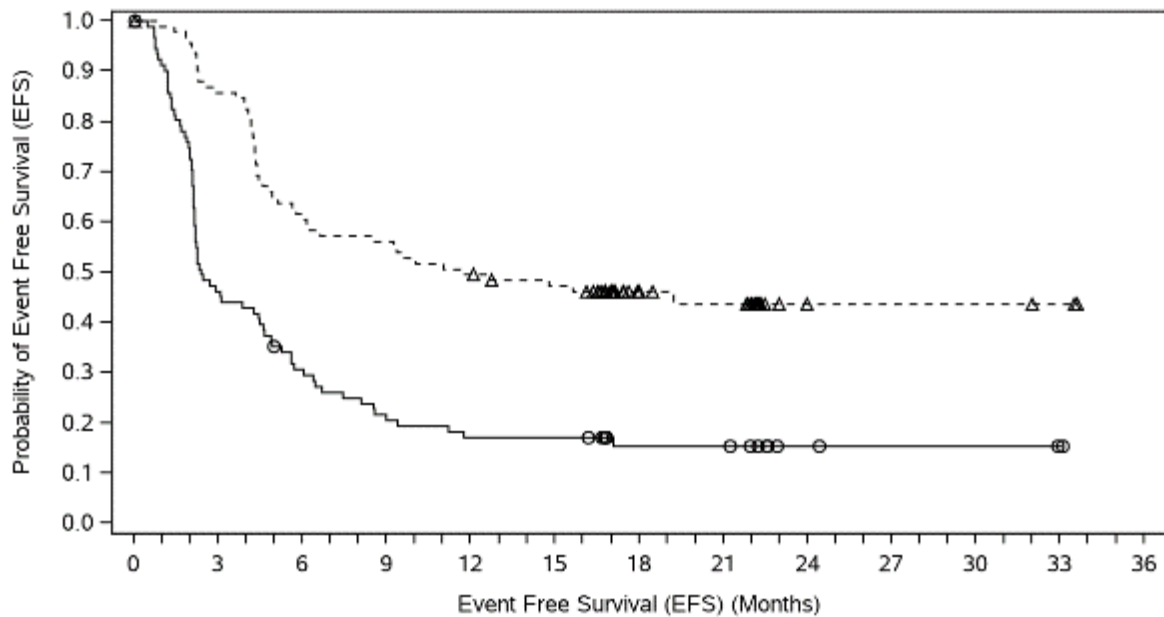
Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-48_lisocabtagen-maraleucel_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1623: Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Anhang zur Stellungnahme; zusätzliche Analysen [unveröffentlicht]. 2023.
4. Bristol-Myers Squibb. Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 17.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/#dossier>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Scheitern des kurativen Therapieansatzes



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

92 42 27 18 15 15 9 9 3 2 2 1 0

JCAR017 (Arm B)

92 78 55 51 45 41 21 18 3 3 3 2 0

—○— SOC (Arm A) (events: 76/92), median and 95% CI: 2.40 (2.17, 4.47)

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 50/92), median and 95% CI: 11.70 (5.98, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: 0.368 (0.256, 0.529)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS einschließlich Nichterreichen eines CR bis 18 Wochen nach Randomisierung) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

A.2 Nebenwirkungen

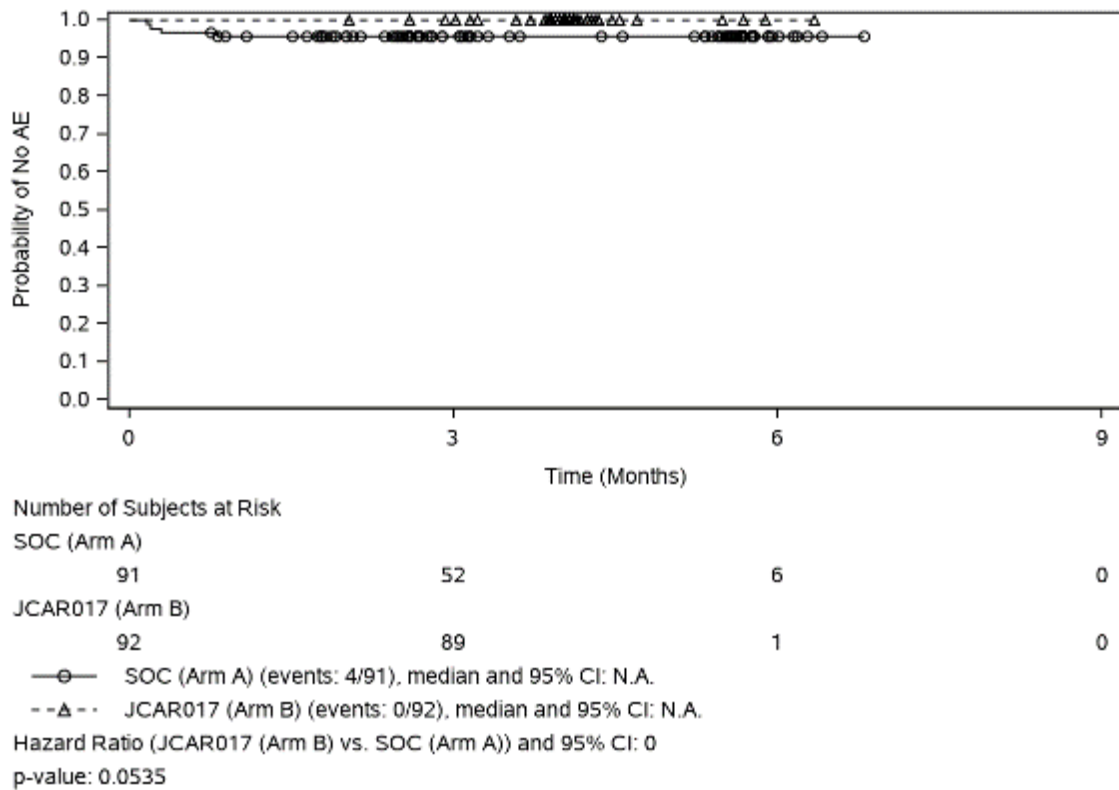
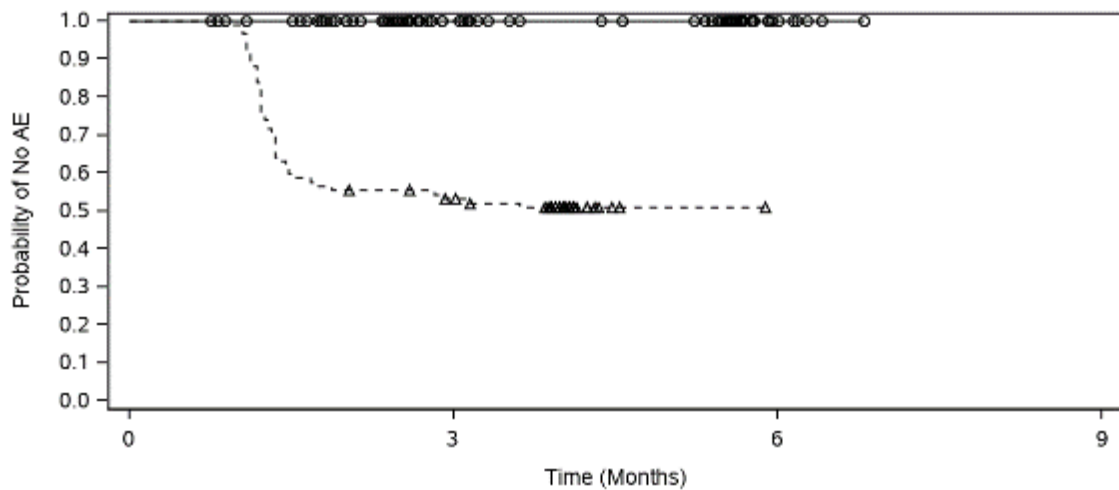


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation



Number of Subjects at Risk

Time (Months)	0	3	6	9
SOC (Arm A)	91	53	6	0
JCAR017 (Arm B)	92	46	0	0

—○— SOC (Arm A) (events: 0/91), median and 95% CI: N.A.
 - -△- - JCAR017 (Arm B) (events: 45/92), median and 95% CI: N.A. (1.48, N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: >99.999

p-value: <0.0001

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zytokin-Freisetzungssyndrom (operationalisiert über UEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

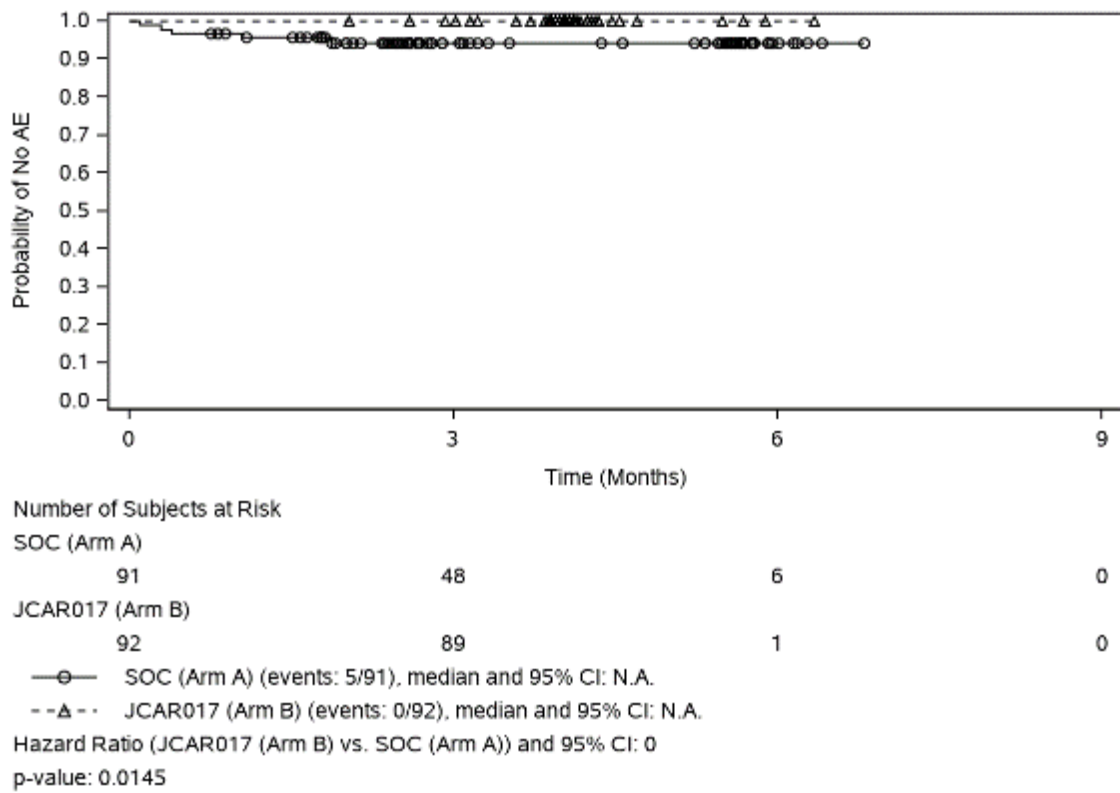
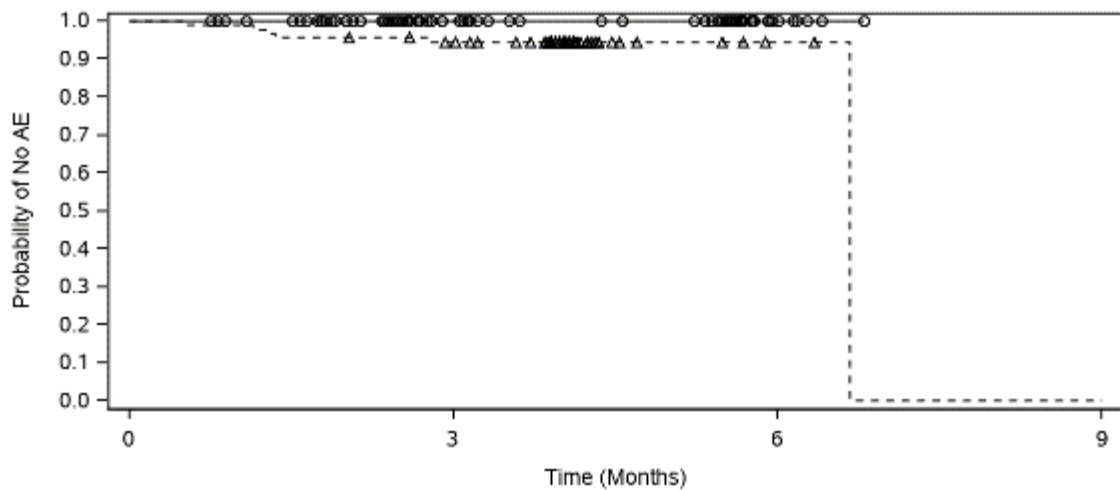


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt akute Nierenschädigung (PT, SUEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation



Number of Subjects at Risk

SOC (Arm A)

91	53	6	0
----	----	---	---

JCAR017 (Arm B)

92	84	2	0
----	----	---	---

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

--△-- JCAR017 (Arm B) (events: 6/92), median and 95% CI: 6.67 (N.A., N.A.)

Hazard Ratio (JCAR017 (Arm B) vs. SOC (Arm A)) and 95% CI: >99.999

p-value: 0.0382

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Gesamtpopulation

Anhang B Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Tabelle 5: 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	– 27 (48,2)	67	– 55 (82,1)	RR: 0,59 [0,44; 0,79] ^a	< 0,001 ^a
≥ 65 Jahre	36	– 23 (63,9)	25	– 21 (84,0)	RR: 0,76 [0,56; 1,03] ^a	0,073 ^a
Gesamt					Interaktion:	0,227 ^b
ereignisfreies Überleben (EFS)						
Alter						
< 65 Jahre	56	19,2 [6,2; n. b.] 27 (48,2)	67	2,2 [2,1; 4,3] 55 (82,1)	0,32 [0,20; 0,51] ^c	< 0,001 ^c
≥ 65 Jahre	36	7,7 [4,3; n. b.] 23 (63,9)	25	4,9 [2,3; 8,1] 21 (84,0)	0,57 [0,31; 1,03] ^c	0,060 ^c
Gesamt					Interaktion:	0,079 ^d
a. RR: Mantel-Haenszel-Methode; 95 %-KI und p-Wert: Normalverteilungsapproximation						
b. 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						

B.1 Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes

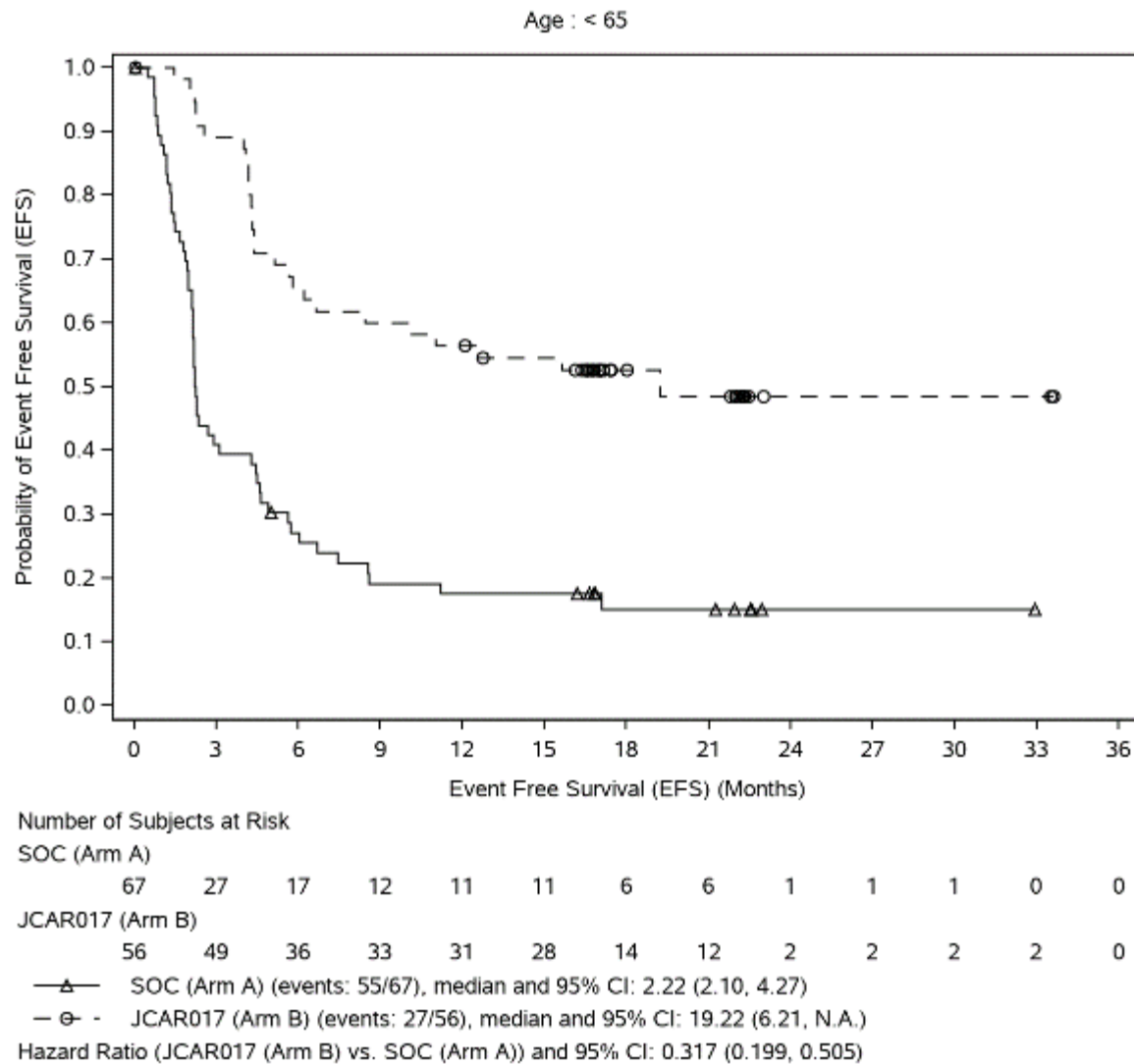


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS einschließlich Nichterreichen eines CR bis 18 Wochen nach Randomisierung) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Subgruppe < 65 Jahre

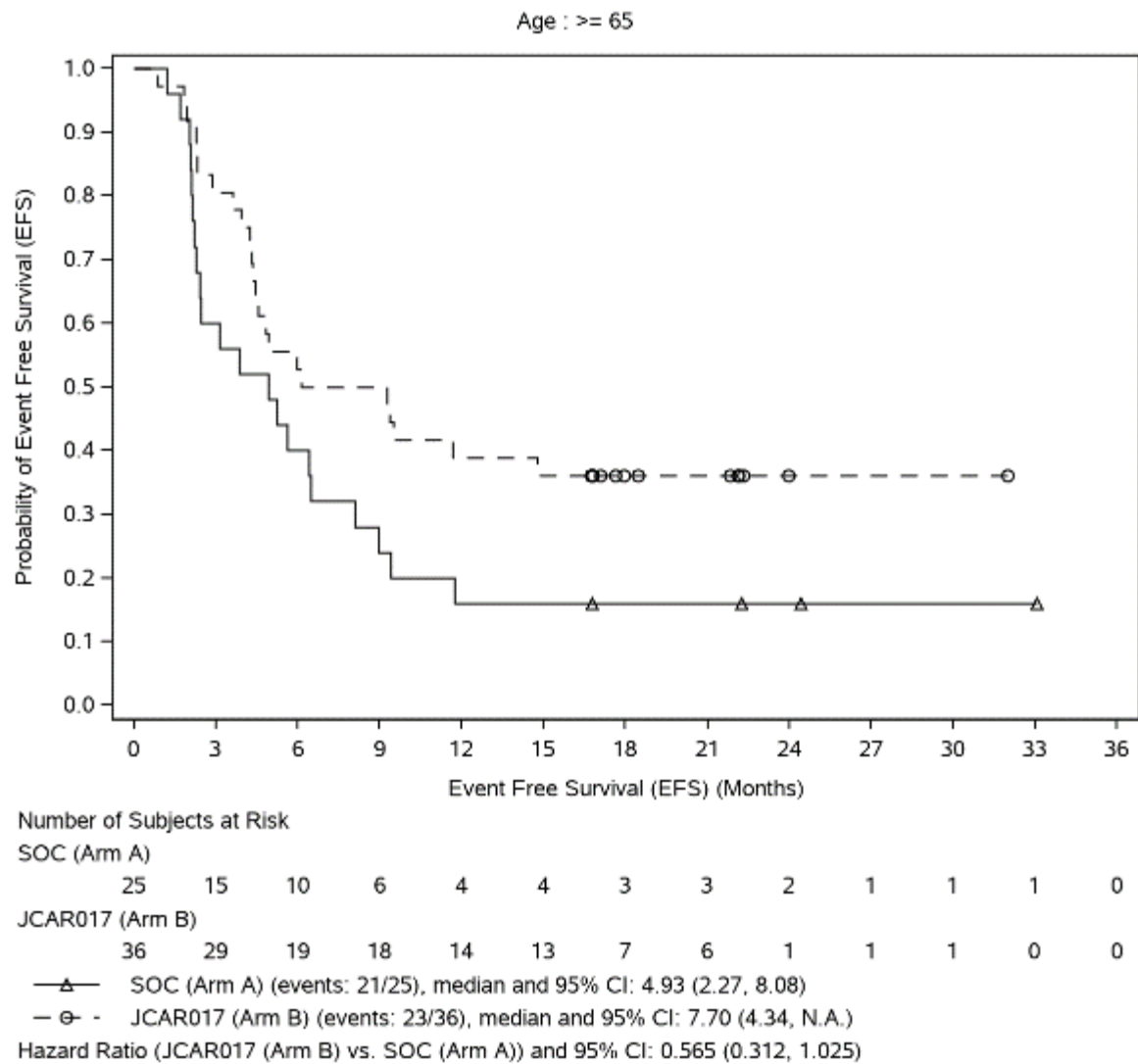


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (EFS einschließlich Nichterreichen eines CR bis 18 Wochen nach Randomisierung) der Studie TRANSFORM, 4. Datenschnitt (13.05.2022), Subgruppe ≥ 65 Jahre