

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	34
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	39
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf der Studie CA082-092	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	37
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	38
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	39
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	39

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATMP	Arzneimitteln für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products)
AWG	Anwendungsgebiet
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BMS	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
cFL	Klassisches follikuläres Lymphom (Classical Follicular Lymphoma)
CRR	Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EEIG	European Economic Interest Grouping
FL	Follikuläres Lymphom
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular Lymphoma Grade 3B)
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ITC	Indirekter Vergleich ohne Brückenkompator (in diesem Dossier vereinfacht als Indirect Treatment Comparison bezeichnet)
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
KI	Konfidenzintervall
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Nicht erreicht/berichtet (Not Reached/Reported)
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
POD24	Progression nach Erstlinientherapie innerhalb der ersten 24 Monate (Progression of Disease Within 24 Month)
PZN	Pharmazentralnummer
r/r	Rezidiert oder refraktär
RfIC	Bescheinigung der Freigabe für die Infusion (Release for Infusion Certificate, RfIC)
RR	Rate Ratio
RWE	Real World Evidenz
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie (Time-to-Next-Treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lisocabtagen maraleucel
Handelsname:	Breyanzi®
ATC-Code:	L01XL08
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45361
Pharmazentralnummer (PZN)	17312815
ICD-10-GM-Code	C82.0 - C82.3
Alpha-ID	I116042 I116043 I116044 I116045

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	12.03.2025	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Breyanzi 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 follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.	28.04.2023
Breyanzi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	04.04.2022
Abkürzungen: DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); FL3B: Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular Lymphoma grade 3B); HGBCL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PMBCL: Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal large B-Cell Lymphoma).	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	<u>Für das vorliegende Dossier verwendete zweckmäßige Vergleichstherapie^c:</u> Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel, • Axicabtagen-Ciloleucel für Patient:innen mit mindestens drei vorherigen systemischen Therapien, • Epcoritamab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes. <u>Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von • Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, • Lenalidomid + Rituximab, • Rituximab-Monotherapie, • Mosunetuzumab, • Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Details zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in Modul 3 ausgeführt. Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.		

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

Am 26.09.2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit der Vorgangsnummer 2024-B-186 statt. Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab-Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) stimmt grundsätzlich der vom G-BA benannten zVT insofern zu, als dass die Wahl der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) patientenindividuell unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes erfolgt. Jedoch haben dynamische Entwicklungen im Bereich neu zugelassener Wirkstoffe den Therapiealgorithmus im vorliegenden AWG maßgeblich verändert. Die zVT für Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) sollte nach Auffassung von BMS eine patientenindividuelle Therapie, entsprechend der aktuellen klinischen Behandlungsrealität im vorliegenden AWG, darstellen. Diese umfasst neben den vom G-BA benannten Therapieoptionen Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel auch Axicabtagen-Ciloleucel (nach mindestens drei vorherigen systemischen Therapien) und den kürzlich zugelassenen bispezifischen Antikörper Epcoritamab.

Die vom G-BA ebenfalls benannten Chemoimmuntherapien stellen zwar im AWG eine Therapieoption dar, allerdings gilt die Kombination von Obinutuzumab mit Bendamustin ab der dritten Therapielinie als unübliche Option. Die Monotherapie mit Rituximab gilt gemäß aktueller Leitlinien und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit und des regelhaften Einsatzes im Rahmen von Vortherapien nicht als Therapiestandard im AWG. In Kombination mit Lenalidomid wird Rituximab vor allem zur Behandlung einer Chemotherapie-refraktären Erkrankung in früheren Therapielinien eingesetzt und zählt daher genau wie die Rituximab-Monotherapie im vorliegenden AWG durch den vorherigen Einsatz bei der großen Mehrzahl der Patient:innen ebenfalls nicht (mehr) zu den gut begründbaren Therapieoptionen. Zudem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sind weder Obinutuzumab in Kombination mit Bendamustin, noch Lenalidomid in Kombination mit Rituximab oder eine Rituximab Monotherapie eine adäquate Therapieoption für Hochrisiko-Patient:innen (z. B. Patient:innen mit kurzer Remissionsdauer (≤ 24 Monate) nach Erst- und Zweitlinientherapie).

Sowohl die Leitlinien der DGHO als auch des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) heben übereinstimmend mit den deutschen medizinischen Fachgesellschaften bzw. klinischen Fachexpert:innen vor allem die Behandlung mit Chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern als relevante und präferierte Behandlungsoptionen für Patient:innen im vorliegenden AWG hervor. T-Zell-basierte Immuntherapien (CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper) stellen im vorliegenden AWG von Liso-Cel die neue Standardtherapie dar und sollen laut klinischen Fachexpert:innen als zVT für eine T-Zell-basierte Immuntherapie wie Liso-Cel erachtet werden.

Insgesamt ergibt sich für das vorliegende AWG aus Sicht von BMS daher als zVT eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel für Patient:innen mit mindestens drei vorherigen systemischen Therapien,
- Epcoritamab

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Im Folgenden wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel im AWG des rezidierten oder refraktären follikulären Lymphoms (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, basierend auf der Evidenz aus der Studie CA082-092, gegenüber der zVT dargestellt. In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) und Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) basierend auf den Matching-adjustierten indirekten Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC)-Analysen aus der Studie CA082-092 dargestellt. Dabei wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jeden indirekten Vergleich ohne Brückenkompator (in diesem Dossier vereinfacht als Indirect Treatment Comparison bezeichnet, ITC) bewertet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf der Studie CA082-092

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
Morbidität					
ORR	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	93,8 % vs. 80,0 %	RR: 1,17 [1,02; 1,34]; p = 0,022	Gering
		Sensitivitätsanalyse ^c	97,9 % vs. 80,0 %	RR: 1,22 [1,07; 1,40]; p = 0,003	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	93,6 % vs. 86,2 %	RR: 1,09 [0,95; 1,25]; p = 0,2402	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^d	96,1 % vs. 86,2 %	RR: 1,12 [1,00; 1,24]; p = 0,0437	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	99,9 % vs. 94,2 %	RR: 1,06 [1,00; 1,12]; p = 0,0475	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^e	97,1 % vs. 94,2 %	RR: 1,03 [0,96; 1,11]; p = 0,4116	
CRR	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	90,6 % vs. 60,0 %	RR: 1,51 [1,15; 1,99]; p = 0,0031	Beträchtlich
		Sensitivitätsanalyse ^c	93,1 % vs. 60,0 %	RR: 1,55 [1,17; 2,05]; p = 0,002	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	92,0 % vs. 69,1 %	RR: 1,33 [1,06; 1,68]; p = 0,0153	Gering
		Sensitivitätsanalyse ^d	91,9 % vs. 69,1 %	RR: 1,33 [1,08; 1,63]; p = 0,0062	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	99,2 % vs. 79,1 %	RR: 1,25 [1,09; 1,45]; p = 0,0019	Gering
		Sensitivitätsanalyse ^e	96,7 % vs. 79,1 %	RR: 1,22 [1,06; 1,42]; p = 0,007	
DOR	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. 22,8 [13,7; NR]	HR: 0,34 [0,18; 0,63]; p = 0,0006	Beträchtlich
		Sensitivitätsanalyse ^c	NR [18,0; NR] vs. 22,8 [13,7; NR]	HR: 0,37 [0,18; 0,73]; p = 0,0043	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,47 [0,14; 1,65]; p = 0,2399	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	NR [16,9; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,64 [0,31; 1,32]; p = 0,2278	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	NR [10,1; NR] vs. NR [18,0; NR]	HR: 1,26 [0,52; 3,05]; p = 0,6139	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^e	NR [18,0; NR] vs. NR [18,0; NR]	HR: 0,71 [0,29; 1,74]; p = 0,4533	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
PFS	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. 18 [10,8; NR]	HR: 0,28 [0,16; 0,49]; p < 0,0001	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^c	NR [19,0; NR] vs. 18 [10,8; NR]	HR: 0,33 [0,18; 0,61]; p = 0,0004	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	NR [5,6; NR] vs. NR [12,3; NR]	HR: 0,62 [0,21; 1,87]; p = 0,3993	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	NR [17,5; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,56 [0,27; 1,13]; p = 0,1036	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	NR [10,6; NR] vs. NR [23,9; NR]	HR: 1,14 [0,47; 2,74]; p = 0,7767	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^e	NR [19,0; NR] vs. NR [23,9; NR]	HR: 0,72 [0,31; 1,67]; p = 0,4453	
Verträglichkeit – UESI					
Zytokinfrei- setzungssyndrom (als jegliches UE)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	59,8 % vs. 44,0 %	RR: 1,35 [0,92; 1,98]; p = 0,1292	Zusatznutzen nicht belegt
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	71,0 % vs. 48,5 %	RR: 1,47 [0,96; 2,25]; p = 0,0799	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	59,1 % vs. 48,5 %	RR: 1,22 [0,86; 1,72]; p = 0,2606	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	72,2 % vs. 78,0 %	RR: 0,92 [0,76; 1,13]; p = 0,4328	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse	64,3 % vs. 78,0 %	RR: 0,82 [0,69; 0,98]; p = 0,0267	
Zytokinfrei- setzungssyndrom (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	1,0 % vs. 2,2 %	RR: 0,45 [0,15; 1,38]; p = 0,1642	Zusatznutzen nicht belegt
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in ELARA		–
		Sensitivitätsanalyse ^d			
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	1,0 % vs. 6,5 %	RR: 0,15 [0,09; 0,25]; p < 0,0001	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^e	0,3 % vs. 6,5 %	RR: 0,04 [0,04; 0,05]; p < 0,0001	
Neurologische Toxizität (als jegliches UE)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	11,3 % vs. 5,6 %	RR: 2,03 [0,25; 16,30]; p = 0,5057	Zusatznutzen nicht belegt
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	15,9 % vs. 37,1 %	RR: 0,43 [0,31; 0,60]; p < 0,0001	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^d	8,1 % vs. 37,1 %	RR: 0,22 [0,18; 0,26]; p < 0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	17,6 % vs. 56,5 %	RR: 0,31 [0,25; 0,39]; p < 0,0001	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^e	13,2 % vs. 56,5 %	RR: 0,23 [0,20; 0,27]; p < 0,0001	
Neurologische Toxizität (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	1,2 % vs. 3,1 %	RR: 0,39 [0,11; 1,35]; p = 0,1392	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^d	1,1 % vs. 3,1 %	RR: 0,35 [0,15; 0,82]; p = 0,016	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	0 % vs. 15 %	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in TRANSCEND FL ^g	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^e	0,4 % vs. 15 %	RR: 0,03 [0,03; 0,03]; p < 0,0001	
Infektionen (als jegliches UE)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	16,2 % vs. 18,6 %	RR: 0,87 [0,42; 1,83]; p = 0,7143	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	22,4 % vs. 18,6 %	RR: 1,21 [0,58; 2,50]; p = 0,6104	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	28,0 % vs. 51,6 %	RR: 0,54 [0,41; 0,73]; p < 0,0001	Beträchtlich
		Sensitivitätsanalyse ^e	33,4 % vs. 51,6 %	RR: 0,65 [0,50; 0,84]; p = 0,0009	
Infektionen (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	11,1 % vs. 5,2 %	RR: 2,16 [0,14; 32,28]; p = 0,5782	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	6,7 % vs. 5,2 %	RR: 1,31 [0,27; 6,42]; p = 0,7423	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	11,5 % vs. 15,3 %	RR: 0,75 [0,36; 1,55]; p = 0,4382	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^e	8,7 % vs. 15,3 %	RR: 0,57 [0,34; 0,95]; p = 0,0319	
CTCAE Grad 3/4 Infektionen	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	5,6 % vs. 14,4 %	RR: 0,39 [0,26; 0,56]; p < 0,0001	Erheblich
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ELARA		–
		Sensitivitätsanalyse ^d			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ZUMA-5		–
		Sensitivitätsanalyse ^e			
Länger anhaltende Zytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ELARA		–
		Sensitivitätsanalyse ^d			
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	20,3 % vs. 33,1 %	RR: 0,62 [0,41; 0,93]; p = 0,0215	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^e	26,9 % vs. 33,1 %	RR: 0,81 [0,55; 1,21]; p = 0,3092	

Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Mosunetuzumab: 27.08.2021, Tisagenlecleucel: 29.03.2021, Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020.

a: Für den ITC von Liso-Cel vs. Mosunetuzumab wurden die Studien TRANSCEND FL und GO29781 herangezogen; für den ITC von Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel wurden die Studien TRANSCEND FL und ELARA herangezogen; für den ITC von Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel wurden die Studien TRANSCEND FL und ZUMA-5 herangezogen.

b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet. Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.

c: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL.

d: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne „Bulky Disease“).

e: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten unter Einschluss der Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL, die eine Bridging-Therapie erhielten.

f: Die Hauptanalysen für die UESI erfolgten mit der Liso-Cel behandelten Population. Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die Verträglichkeit nicht durchgeführt, da es weder relevante Unterschiede zwischen den Analysepopulationen noch zwischen den Adjustierungsszenarien gab, die die Robustheit der Ergebnisse in Frage stellten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
g: Ein Vergleich konnte nicht durchgeführt werden, da in der Liso-Cel behandelten Population ohne Patient:innen mit Bridging-Therapie kein Ereignis beobachtet wurde.					
Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechen (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RR: Rate Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.					

Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für das OS konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Tod) unter Liso-Cel zum Datenschnitt vom 27.01.2023 kein MAIC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) und Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781) durchgeführt werden. Daher erfolgt keine Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel hinsichtlich der Mortalität gegenüber Mosunetuzumab.

Morbidität

Ansprechen

Im MAIC von Liso-Cel und Mosunetuzumab zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel in allen Endpunkten des Ansprechens. Dabei weisen Patient:innen unter Liso-Cel ein um **17 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen (**Rate Ratio (RR) = 1,17 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 1,02; 1,34]; p = 0,022**) und eine um **51 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (**RR = 1,51 [95 %-KI: 1,15; 1,99]; p = 0,0031**) im Vergleich zu Mosunetuzumab auf. Für die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) zeigt sich ebenfalls ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**Hazard Ratio (HR) = 0,34 [95 %-KI: 0,18; 0,63]; p = 0,0006**), wobei die mediane DOR für Liso-Cel noch **nicht erreicht** wurde und für Mosunetuzumab bei **22,8 Monaten ([95 %-KI: 13,7; NR])** liegt. Die Sensitivitätsanalysen zeigen konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 1-7).

In der Gesamtschau zeigen alle Analysen zum Ansprechen einen statistisch signifikanten Vorteil von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab bezüglich dieser Endpunkte ableiten, der vom Ausmaß als **gering** bzw. **beträchtlich** einzustufen ist.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel, wobei für Patient:innen unter Liso-Cel im Vergleich zu Mosunetuzumab das Risiko für ein PFS-Ereignis um **72 % (HR = 0,28 [95 %-KI: 0,16; 0,49]; p < 0,0001)** reduziert ist. Das mediane PFS wurde für Liso-Cel noch **nicht erreicht**, für Mosunetuzumab liegt es im Median bei **18 Monaten ([95 %-KI: 10,8; NR])**. Die Sensitivitätsanalyse zeigt konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse und untermauert somit deren Robustheit (siehe Tabelle 1-7).

Aufgrund des deutlichen Vorteils von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab im PFS besteht bezüglich dieses Endpunktes ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab vom Ausmaß **erheblich**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein MAIC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

Verträglichkeit

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab erfolgte für Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurologische Toxizität, für schwere UESI (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3) für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie für CTCAE Grad 3/4 Infektionen.

Für das Auftreten von UESI jeglicher Schweregrade zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 1-7).

Es zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel bezüglich CTCAE Grad 3/4 Infektionen vom Ausmaß **erheblich**. Das Risiko für das Auftreten von CTCAE Grad 3/4 Infektionen war unter Liso-Cel im Vergleich zu Mosunetuzumab um **61 %** reduziert (**RR = 0,39 [95 %-KI: 0,26; 0,56]; p < 0,0001**) (siehe Tabelle 1-7).

Zusammenfassend ergibt sich für Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab für die Morbidität in den Endpunkten zum Ansprechen ein geringer bzw. beträchtlicher Zusatznutzen und im Endpunkt PFS ein erheblicher Zusatznutzen. In der Verträglichkeit ergibt sich ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab im Auftreten von CTCAE Grad 3/4 Infektionen, sodass insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator wird das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab in der **Gesamtschau** als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für das OS konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Tod) unter Liso-Cel zum Datenschnitt vom 27.01.2023 kein MAIC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) und Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) durchgeführt werden. Daher erfolgt keine Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel hinsichtlich der Mortalität gegenüber Tisagenlecleucel.

Morbidität

Ansprechen

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Liso-Cel für die Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate, CRR). Patient:innen unter Liso-Cel zeigen eine um **33 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (**RR = 1,33 [95 %-KI: 1,06; 1,68]; p = 0,0153**) im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Die weiteren Endpunkte zum Ansprechen (Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR) und DOR) weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Für die Sensitivitätsanalyse zur ORR zeigt sich ein zusätzlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**RR = 1,12 [95 %-KI: 1,00; 1,24]; p = 0,0437**). Die weiteren Sensitivitätsanalysen (CRR und DOR) zeigen konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 1-7).

Aufgrund des Vorteils von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel in der CRR und der ORR besteht bezüglich dieser Endpunkte ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel vom Ausmaß **gering** bzw. **nicht quantifizierbar**.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich für Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 1-7). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel ist damit für das PFS nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein MAIC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

Verträglichkeit

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel erfolgte für UESI jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, die Neurologische Toxizität und Infektionen sowie für schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für die schwere Neurologische Toxizität und schwere Infektionen.

Die UESI jeglicher Schweregrade zeigen einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil für Liso-Cel vom Ausmaß **erheblich** in der Neurologischen Toxizität. Das Risiko für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität ist dabei unter Liso-Cel um **57 %** geringer (**RR = 0,43 [95 %-KI: 0,31; 0,60]; p < 0,0001**) im Vergleich zu Tisagenlecleucel (siehe Tabelle 1-7).

In den Hauptanalysen zeigen sich für das Auftreten von schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und Tisagenlecleucel (siehe Tabelle 1-7).

Die Sensitivitätsanalysen sind, abgesehen von einem zusätzlichen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel in der schweren Neurologischen Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3)

(RR = 0,35 [95 %-KI: 0,15; 0,82]; p = 0,016), konsistent zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 1-7).

Insgesamt zeigt Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel für die Morbidität im Endpunkt CRR einen geringen Zusatznutzen und im Endpunkt ORR einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. In der Verträglichkeit zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Liso-Cel für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität sowie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Liso-Cel für das Auftreten einer schweren Neurologischen Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3). Insgesamt kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator wird das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel in der **Gesamtschau** als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für das OS konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Tod) unter Liso-Cel zum Datenschnitt vom 27.01.2023 kein MAIC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) und Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) durchgeführt werden. Daher erfolgt keine Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel hinsichtlich der Mortalität gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Morbidität

Ansprechen

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zeigt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Liso-Cel für die ORR sowie für die CRR. Dabei zeigen Patient:innen unter Liso-Cel eine um 6 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen (RR = 1,06 [95 %-KI: 1,00; 1,12]; p = 0,0475) und eine um 25 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (RR = 1,25 [95 %-KI: 1,09; 1,45]; p = 0,0019) im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Die DOR weist keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Die Sensitivitätsanalysen zeigen weitgehend konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 1-7).

Aufgrund des Vorteils von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel in der CRR und der ORR besteht bezüglich dieser Endpunkte ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel vom Ausmaß **gering** bzw. **nicht quantifizierbar**.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich für Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 1-7). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist damit für das PFS nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein MAIC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

Verträglichkeit

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel erfolgte für UESI jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, die Neurologische Toxizität und Infektionen sowie für schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom, die schwere Neurologische Toxizität, schwere Infektionen und die länger anhaltende Zytopenie.

Die UESI jeglicher Schweregrade zeigen deutliche, statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Liso-Cel. Dabei ist das Risiko für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität unter Liso-Cel **erheblich** um 69 % (**RR = 0,31 [95 %-KI: 0,25; 0,39]; p < 0,0001**) und von Infektionen **beträchtlich** um 46 % (**RR = 0,54 [95 %-KI: 0,41; 0,73]; p < 0,0001**) reduziert im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel (siehe Tabelle 1-7).

Bei den schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel bezüglich des Risikos für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CTCAE Grad ≥ 3) vom Ausmaß **erheblich**. Dieses reduziert sich unter Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel um 85 % (**RR = 0,15 [95 %-KI: 0,09; 0,25]; p < 0,0001**). Zudem zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel für das Risiko des Auftretens von einer länger anhaltenden Zytopenie, welches um 38 % (**RR = 0,62 [95 %-KI: 0,41; 0,93]; p = 0,0215**) reduziert ist (siehe Tabelle 1-7).

Die MAIC-Hauptanalyse zur schweren Neurologischen Toxizität konnte aufgrund fehlender Ereignisse unter Liso-Cel (in der um die Patient:innen mit Bridging-Therapie reduzierten Analysepopulation für Liso-Cel) nicht durchgeführt werden. Trotzdem liegt ein erkennbarer Unterschied im Anteil der Patient:innen mit einer schweren Neurologischen Toxizität vor (0 % bei Liso-Cel gegenüber 15 % bei Axicabtagen-Ciloleucel). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse (unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie bei Liso-Cel) zur schweren Neurologischen Toxizität zeigt einen deutlichen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**RR = 0,03 [95 %-KI: 0,03; 0,03]; p < 0,0001**).

Die weiteren Sensitivitätsanalysen sind weitgehend konsistent zu den Hauptanalysen. Für das UESI jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom zeigt sich dort ein zusätzlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**RR = 0,82 [95 %-KI: 0,69; 0,98]; p = 0,0267**).

und ebenso für schwere Infektionen (**RR = 0,57 [95 %-KI: 0,34; 0,95]; p = 0,0319**) (siehe Tabelle 1-7).

Insgesamt zeigt Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel für die Morbidität im Endpunkt CRR einen geringen Zusatznutzen und in der ORR einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. In der Verträglichkeit zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CTCAE Grad ≥ 3) und einer jeglichen und schweren (CTCAE Grad ≥ 3) Neurologischen Toxizität, ein beträchtlicher Zusatznutzen für das Auftreten von jeglichen Infektionen sowie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für das Auftreten eines jeglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, schweren Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) und einer länger anhaltenden Zytopenie. Insgesamt kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator wird das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel in der **Gesamtschau** als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Aussagekraft der Nachweise

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel bei der Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit einem rezidierten oder refraktären FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, bewertet.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Liso-Cel basiert auf der Zulassungsstudie TRANSCEND FL, sowie auf der für die Zulassung supportiv eingereichten, nicht-interventionellen Studie CA082-092, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) sowie Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Basis von ITC verglichen wurde.

Die für die Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie CA082-092, stellt die bestverfügbare Evidenz gegenüber der zVT dar. Durch die für den jeweiligen ITC ohne Brückenkomparator adäquate analytische Angleichung der Patientenpopulation aus der Studie TRANSCEND FL kann auf Basis der ITC eine zuverlässige Aussage über den medizinischen Zusatznutzen von Liso-Cel erfolgen, trotz der per se erhöhten Unsicherheit und Limitationen von ITC. Es erfolgt eine Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel in den patientenrelevanten Endpunktkategorien Morbidität und Verträglichkeit.

Insgesamt können im vorliegenden Dossier basierend auf der bestverfügbaren Evidenz, welche ebenfalls im Rahmen des Zulassungsverfahrens eingereicht wurde, valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel getroffen werden, die als Anhaltspunkt einzustufen sind.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Liso-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen mit einem klassischen FL (Classical FL, cFL) (FL des Grades 1 bis 3A). Es handelt sich dabei um Patient:innen in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale. Therapeutische Fortschritte und die Zulassung T-Zell-basierter Immuntherapien haben die Behandlungsoptionen im vorliegenden AWG generell und insbesondere für Hochrisiko-Patient:innen deutlich verbessert, dennoch gilt das FL im fortgeschrittenen Stadium in der Regel als nicht heilbar. Obwohl die meisten Patient:innen in der Erstlinientherapie meist gut auf die Induktionstherapie ansprechen, nimmt das Ansprechen in den folgenden Therapielinien immer weiter ab. Die betroffenen Patient:innen durchlaufen dementsprechend viele Therapielinien. So verschlechtert sich die Prognose mit jedem Rezidiv und jeder weiteren

Therapielinie, da sowohl die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes tiefes Ansprechen als auch die Dauer des Ansprechens abnehmen und sich das Risiko einer Transformation in ein aggressives B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-Zell-NHL) erhöht. Zudem sinkt die Lebensqualität der Patient:innen aufgrund der kontinuierlichen Gabe von konventionellen Therapien und der damit verbundenen kumulativen Toxizität zunehmend. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf, die Therapieoptionen um wirksame und gut verträgliche Therapiemöglichkeiten zu erweitern, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission induzieren, eine therapiefreie Zeit ermöglichen und das Überleben verlängern können.

Liso-Cel weist durch die Kombination aus einem sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den hohen therapeutischen Bedarf an neuen Therapieoptionen für die Patient:innen im AWG decken. So wurde in der einarmigen Zulassungsstudie TRANSCEND FL bei Patient:innen im vorliegenden AWG ein schnelles, tiefes und dauerhaftes Ansprechen nach einer Einmalinfusion mit Liso-Cel beobachtet. Dabei wurden sehr hohe Ansprechraten erreicht und fast alle Patient:innen zeigten ein komplettes Ansprechen. Dies bestätigt sich ebenfalls in den durchgeführten Subgruppenanalysen u.a. bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale wie beispielsweise einer doppelten Refraktärität, einer Progression nach Erstlinientherapie innerhalb der ersten 24 Monate (Progression of Disease Within 24 Month, POD24) oder einem hohen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) (siehe Anhang 4-G). Gleichzeitig weist Liso-Cel insgesamt das für diese CAR-T-Zelltherapie bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil auf, mit einer niedrigen Rate an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, der Neurologischen Toxizität und Infektionen, die mehrheitlich von niedrigem Schweregrad und reversibel waren.

Basierend auf der bestverfügbaren Evidenz lässt sich der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT auf Basis von MAIC (Studie CA082-092) gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ableiten. Die Ergebnisse der Studie CA082-092 zeigen für:

- **Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab** innerhalb der Morbidität einen **geringen** bzw. **beträchtlichen** Zusatznutzen zugunsten von Liso-Cel **in allen erhobenen Endpunkten des Ansprechens** und einen **erheblichen** Zusatznutzen für Liso-Cel im **PFS** sowie in der Verträglichkeit einen **erheblichen** Zusatznutzen für Liso-Cel für das Auftreten von **CTCAE Grad 3/4 Infektionen**.
- **Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel** innerhalb der Morbidität einen **geringen** Zusatznutzen zugunsten von Liso-Cel in der **Rate des kompletten Ansprechens** und einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Gesamtansprechen** sowie in der Verträglichkeit einen **erheblichen** Zusatznutzen für das Auftreten einer **jedlichen Neurologischen Toxizität** bzw. einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für das Auftreten einer **schweren Neurologischen Toxizität**.
- **Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel** innerhalb der Morbidität einen **geringen** Zusatznutzen zugunsten von Liso-Cel in der **Rate des kompletten Ansprechens** und

einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im **Gesamtansprechen** sowie in der **Verträglichkeit Vorteile in allen erhobenen UESI**, die zu einem Zusatznutzen vom Ausmaß **erheblich** für das Auftreten eines **schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms** und **jeglicher** und **schwerer Neurologischer Toxizität**, **beträchtlich** für das Auftreten von **jeglichen Infektionen** sowie **nicht quantifizierbar** für das Auftreten eines **jeglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms**, **schweren Infektionen** sowie einer **länger anhaltenden Zytopenie** führen.

Insgesamt zeigen sich über alle Endpunktkategorien der vorgelegten MAIC-Analysen ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel und keine statistisch signifikanten Nachteile.

In der nicht-interventionellen Studie CA082-013, die Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) mithilfe von ITC anhand von Propensity-Score-basierten Methoden gegenüber patientenindividuellen Daten verschiedener konventioneller Therapieoptionen historischer Kohorten aus klinischen Studien und Real World Evidence (RWE)-Datenbanken vergleicht, können die deutlichen Vorteile von Liso-Cel hinsichtlich der Morbidität ebenfalls nachgewiesen werden. Da die Studie Liso-Cel gegenüber verschiedenen konventionellen Therapieoptionen, darunter die vom G-BA auch als zVT benannten Therapieoptionen Lenalidomid + Rituximab (57,7 % der Patient:innen der historischen Kontrolle) und Rituximab-Monotherapie (15,4 % der Patient:innen der historischen Kontrolle) indirekt vergleicht, wird diese zur Einordnung der klinischen Relevanz von Liso-Cel ergänzend dargestellt. Innerhalb der Studie zeigen sich über alle durchgeführten Analysen zur Wirksamkeit hinweg konstante Ergebnisse zum Vorteil von Liso-Cel. Von den Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, zeigen nach dem Propensity-Score Matching, 94 % ein Gesamtansprechen und 91 % ein tiefes, komplettes Ansprechen (CRR) gegenüber 65,8 % bzw. 37,0 % bei den konventionellen Therapieoptionen (RR = 1,4 [95 %-KI: 1,2; 1,7]; $p < 0,0001$ bzw. RR = 2,5 [95 %-KI: 1,9; 3,2]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie ist für Liso-Cel noch nicht erreicht, bei den konventionellen Therapieoptionen liegt diese bei 26,5 Monaten (HR = 0,30 [95 %-KI: 0,17; 0,55]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS liegt unter Liso-Cel bei 37,5 Monaten gegenüber 17,1 Monaten bei den konventionellen Therapieoptionen (HR = 0,36 [95 %-KI: 0,22; 0,58]; $p < 0,0001$). Somit zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile für Liso-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen für alle Wirksamkeitsendpunkte.

In der Gesamtschau zeigen sich über alle durchgeführten Analysen hinweg konsistente und robuste Vorteile für Liso-Cel, sodass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT abgeleitet werden kann. Diese Vorteile spiegeln sich hauptsächlich in einer deutlich höhere Ansprechrates von Liso-Cel, insbesondere in der Rate des kompletten Ansprechens, bei einem gleichzeitig bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil mit sehr niedrigen Raten an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, der Neurologischen Toxizität sowie Infektionen wider. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb den Endpunktkategorien sowie der Limitationen von ITC ohne Brückenkompator und der damit

per se erhöhten Unsicherheit ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Liso-Cel gegenüber der zVT.

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

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

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

Beim FL handelt es sich um eine maligne Erkrankung lymphatischer Zellen, welche zur Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) gezählt wird. Das cFL gehört zu den langsam fortschreitenden, wenig aggressiven (indolenten) NHL. Im Krankheitsverlauf ist allerdings auch eine Transformation in ein aggressives NHL, meist in ein diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) möglich. Die Transformation in ein DLBCL tritt bei bis zu 70 % der Patient:innen auf, das Risiko liegt bei 2 % pro Jahr. Das FL stellt in Westeuropa und den USA den häufigsten Subtyp des indolenten NHL dar und macht in diesen Regionen etwa 20 bis 35 % aller neu diagnostizierten NHL-Fälle aus. Zwar kann die Erkrankung in jedem Alter auftreten, mit einem mittleren Erkrankungsalter von 60 bis 65 Jahren sind allerdings primär ältere Menschen betroffen.

Klinisch manifestiert sich das indolente FL durch eine langsam progrediente Lymphadenopathie, die über längere Zeit asymptomatisch verlaufen kann. Allerdings kann der individuelle Krankheitsverlauf sehr heterogen sein und auch das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel. In einigen Fällen treten im Krankheitsverlauf wenige bis keine Beschwerden auf, während sich in anderen Fällen bereits früh eine hohe Symptomlast zeigt.

Der heterogene Krankheitsverlauf des FL spiegelt sich in der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsprognose wider. Zur Einschätzung der Prognose wird u.a. der FLIPI verwendet, welcher fünf unabhängige Risikofaktoren berücksichtigt. Mit einem mittleren bis hohen FLIPI steigt das Risiko einer Krankheitsprogression deutlich und die 5-Jahres Lebenserwartung sinkt auf 52 %. Negativ auf die Prognose wirkt sich zudem eine POD24 aus, die mit einem deutlich erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden ist. Weitere Faktoren, die sich auf die Krankheitsprognose auswirken, sind ein frühes Rezidiv nach Zweitlinientherapie, höheres Alter oder eine hohe (metabolische) Tumorlast. Auch die Refraktärität auf vorangegangene Therapien, d.h. entweder ein Nicht-Ansprechen oder eine Krankheitsprogression innerhalb von < 6 Monaten nach Therapieende, spielt eine wesentliche Rolle für die Prognose. Besonders schlecht ist diese bei Patient:innen, die doppelt-refraktär sind, d.h. die auf mindestens zwei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorangegangene Therapien, die einen anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien beinhaltet hatten, nicht oder ungenügend angesprochen haben.

Die Zielpopulation von Liso-Cel umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen mit einem cFL (FL des Grades 1 bis 3A), die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale.

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

Obwohl sich die Prognose des FL in den letzten Jahrzehnten durch den Einsatz neuerer Therapien verbessert hat, gilt das FL im fortgeschrittenen Stadium in der Regel als nicht heilbar. Selbst nach initialer Remission kommt es bei ca. 60 % bis 70 % der Patient:innen zu einem Rückfall der Erkrankung und etwa 20 % der Patient:innen weisen eine POD24 auf, mit einer Gesamtüberlebenszeit von nur ca. fünf Jahren.

Insbesondere Patient:innen mit einer POD24, Patient:innen mit einer Doppel-Refraktärität sowie Patient:innen mit einem hohen FLIPI, höheren Alter und einer hohen (metabolischen) Tumorlast sind durch eine besonders schlechte Prognose definiert und stellen eine Herausforderung in der Drittlinien- bzw. Folgebehandlung dar.

Die Prognose verschlechtert sich mit jedem Rezidiv und jeder weiteren Therapielinie, da sowohl die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes tiefes Ansprechen als auch die Dauer des Ansprechens und letztendlich auch das Gesamtüberleben abnehmen. Zusätzlich erhöht sich das Risiko einer Transformation in ein aggressives B-Zell-NHL. Ein komplettes Ansprechen wird in der Drittlinie nur noch von knapp 20 % der Patient:innen erreicht und ein Drittel verstirbt innerhalb von 24 Monaten. Entsprechend sinkt das Gesamtüberleben von 7,6 Jahren in der Zweitlinie auf 4,8 Jahre in der Drittlinie. Zudem sinkt die Lebensqualität der Patient:innen u.a. aufgrund der kontinuierlichen Gabe von konventionellen Therapien und der damit verbundenen kumulativen Toxizität zunehmend. Therapeutische Fortschritte und die Zulassung T-Zell-basierter Immuntherapien haben die Behandlungsoptionen im vorliegenden AWG generell und insbesondere auch für Hochrisiko-Patient:innen deutlich verbessert. Dennoch besteht weiterhin ein hoher Bedarf für wirksame und gut verträgliche Therapiemöglichkeiten, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission induzieren, eine therapiefreie Zeit ermöglichen und das Überleben verlängern können.

Liso-Cel (Breyanzi®) ist eine gegen das CD19-Antigen gerichtete autologe CAR-T-Zelltherapie. Durch eine gezielte genetische Modifikation werden patienteneigene T-Zellen so verändert, dass sie einen CAR auf ihrer Oberfläche exprimieren. Dieser CAR erkennt und bindet spezifisch das CD19-Antigen und versetzt damit das Immunsystem der Patient:innen in die Lage, Lymphomzellen aktiv und zielgerichtet zu bekämpfen. Da es sich bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Liso-Cel um eine „lebende“ Therapie handelt, kann durch eine einmalige Gabe als Infusion eine langanhaltende anti-tumorale Wirkung erzielt werden, durch welche die Patient:innen zusätzlich von einem therapiefreien Intervall profitieren können. Im Gegensatz dazu erfordern die meisten alternativen Therapieoptionen eine kontinuierliche Gabe bis zur Krankheitsprogression, nicht-akzeptablen Toxizität oder über mehrere Behandlungszyklen hinweg, was sowohl mit kumulativen Toxizitäten als auch einer eingeschränkten Lebensqualität verbunden sein kann.

In der einarmigen Zulassungsstudie TRANSCEND FL konnte mit Liso-Cel bei Patient:innen im vorliegenden AWG ein schnelles, tiefes und dauerhaftes Ansprechen beobachtet werden. Dabei wurden sehr hohe Gesamtansprechraten (ORR 93,0 %) erreicht und fast alle Patient:innen zeigten ein komplettes Ansprechen (CRR 90,4 %) mit einer anhaltenden Krankheitskontrolle (mediane DOR nicht erreicht) und einem therapiefreien Intervall (mediane Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie (Time-to-Next-Treatment, TTNT) nicht erreicht). Die mediane Überlebenszeit wurde für Liso-Cel nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31,5 Monaten nicht erreicht. Nach zwei Jahren waren noch 87,5 % der Patient:innen am Leben. Die gute Wirksamkeit von Liso-Cel bestätigt sich ebenfalls in den zum Ansprechen durchgeführten Subgruppenanalysen bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale wie beispielsweise einer Doppel-Refraktärität, einer POD24 oder einem hohen FLIPI. Gleichzeitig weist Liso-Cel ein für diese CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und sehr gut handhabbares Sicherheitsprofil auf. Es zeigten sich nur niedrige Raten an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie einem schweren Zytokin-Freisetzungssyndrom, einer schweren Neurologischen Toxizität oder einer schweren Infektion, die zudem mehrheitlich reversibel waren. Zusätzlich zeigte sich nach einer Behandlung mit Liso-Cel über alle Endpunkte und Erhebungsskalen hinweg eine konstante Verbesserung der Symptome bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Mehrheit der Patient:innen im Studienverlauf.

Zusammenfassend konnten mit Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie inklusive der Hochrisiko-Patient:innen sehr hohe Ansprechraten mit tiefem Ansprechen und anhaltender Wirkung erzielt werden. Gleichzeitig war das Sicherheitsprofil mit einer niedrigen Inzidenzrate für ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizitäten sowie Infektionen sehr gut handhabbar.

Demnach weist Liso-Cel durch die Kombination aus einem sehr guten Wirksamkeit- und Sicherheitsprofil einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den Bedarf nach einer neuen wirksamen und sicheren Therapie bei Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie decken. Liso-Cel bietet die Chance, mit einer einmaligen Gabe Langzeitremissionen zu erzielen, ein therapiefreies Intervall zu ermöglichen sowie mit einer guten Verträglichkeit bzw. einem gut handhabbarem Sicherheitsprofil die Lebensqualität zu verbessern. Insbesondere auch für Patient:innen mit Hochrisikomerkmale und einer schlechten Prognose stellt Liso-Cel eine wichtige neue Behandlungsoption dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	346 bis 525
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Nicht quantifizierbar	346 bis 525
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	228.795,05 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Behandlung von erwachsenen Patienten mit	Mosunetuzumab	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	74.921,68 € bis 141.762,39 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
	rezidiertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Tisagenlecleucel	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	240.264,89 €
		Axicabtagen-Ciloleucel	Patienten mit r/r FL nach mind. 3 Linien einer systemischen Therapie	231.916,05 €
		Epcoritamab	Patienten mit r/r FL nach mind. 2 Linien einer systemischen Therapie	<u>1. Jahr:</u> 201.551,85 € bis 201.712,82 € <u>Folgejahre:</u> 103.557,87 € bis 103.644,97 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom, r/r: Rezidiert oder refraktär.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und in der Anwendung von 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 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 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 bis 120×10^6 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 (Lymphodepleting Chemotherapy, 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 drei Tage intravenös (i.v.) verabreicht. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Fludarabin und Cyclophosphamid. Liso-Cel ist zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC zu verabreichen. Bei einer Verzögerung von mehr als zwei Wochen zwischen dem Abschluss der LDC und der Infusion von 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 bis 50 mg i.v. oder peroral) oder mit einem anderen H1-Antihistaminikum empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusionsreaktion zu reduzieren. Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden sollte vermieden werden, da die Anwendung die Aktivität von Liso-Cel beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patient:innen sollten in der ersten Woche nach der Infusion zwei- bis dreimal auf Anzeichen und Symptome eines möglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Ärzt:innen 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 der Ärzt:innen; die Überwachung sollte für mindestens vier Wochen nach der Infusion fortgesetzt werden.
- Die Patient:innen sollten angewiesen werden, für mindestens vier Wochen nach der Infusion in der Nähe eines qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Art der Anwendung

Liso-Cel darf nur i.v. 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, Gewebe und Zellen, Lymphom des ZNS, vorherige Anti-CD19-Therapie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, neurologische Nebenwirkungen, Infektionen und febrile Neutropenie, Virusreaktivierung, serologische Tests, länger anhaltende Zytopenien, Hypogammaglobulinämie, Sekundäres Malignom einschließlich mit T-Zell-Ursprung, Tumorlysesyndrom, Überempfindlichkeitsreaktionen, Übertragung eines Infektionserregers, vorherige Stammzelltransplantation sowie auf Langzeitnachbeobachtung.

Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Für die Anwendung von Liso-Cel im vorliegenden AWG 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.