

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel

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

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

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

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

Ergebnisse

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

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

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

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

Vom pU vorgelegte Evidenz

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

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

Evidenz zu Lisocabtagen maraleucel

Studie TRANSCEND-NHL-001

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

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

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

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

Studie TRANSCEND WORLD

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

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

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

Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie NDS-NHL-001

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

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

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

Studie ZUMA-1

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

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

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

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

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

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

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

Studie JULIET

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

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

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

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

Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien

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

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

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

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

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

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

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

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

Vergleich einzelner Arme gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel bzw. Tisagenlecleucel

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

Vergleichbarkeit der Studien zu Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel

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

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

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

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

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

Vergleichbarkeit der Studien zu Lisocabtagen maraleucel und Tisagenlecleucel

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

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

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

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

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

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

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

Fazit

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Lisocabtagen maraleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.