

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lisocabtagen maraleucel gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.05.2023 übermittelt. Unabhängig von der Fragestellung des zuvor genannten Auftrags hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung und Darstellung (methodische Prüfung und Darlegung der Ergebnisse) der Studie TRANSFORM beauftragt.

### **Fragestellung**

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel

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

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

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

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

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

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

### **Studienpool und Studiendesign**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Studiendesign**

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

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

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

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

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

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

### **Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit**

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

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

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

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

### ***Morbidität***

#### *Scheitern des kurativen Therapieansatzes*

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

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

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

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)***

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

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs, schwere UEs*

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

#### *Abbruch wegen UEs*

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

#### *Spezifische UEs*

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

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

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

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

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

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



### Akute Nierenschädigung (SUEs)

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

### Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs)

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

### Neutropenie, Lymphopenie (schwere UEs)

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

### Febrile Neutropenie (schwere UEs)

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

### Thrombozytopenie (schwere UEs)

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

## **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

***Gesamtaussage zum Zusatznutzen***

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

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

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

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

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

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

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.