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 11.04.2025 übermittelt.

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 rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom 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 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom ^b nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie ^c	individualisierte Therapie ^{d, e} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel und ▪ Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem Anwendungsgebiet formal umfasst ist, wird gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Lisocabtagen maraleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Lisocabtagen maraleucel keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Lisocabtagen maraleucel nicht angezeigt ist.</p> <p>d. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen.</p> <p>e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die initiale individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; o. Ä.: oder Ähnliches; WHO: World Health Organization</p>	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am 25.02.2025 angepasst. Der pU weicht von der aktuellen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Zwar sieht er ebenfalls eine individualisierte Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes als zweckmäßige Vergleichstherapie an, allerdings zum Teil unter Benennung anderer bzw. weiterer Therapieoptionen. So benennt der pU übereinstimmend mit der Festlegung des G-BA Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel als Therapieoptionen im Rahmen der individualisierten Therapie, benennt aber abweichend von

der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zusätzlich Axicabtagen-Ciloleucel (für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorherigen systemischen Therapien) und Epcoritamab als Therapieoptionen. Die 3 weiteren vom G-BA genannten Optionen (Bendamustin + Obinutuzumab, Lenalidomid + Rituximab sowie Rituximab als Monotherapie) sieht der pU nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Zur Therapieoption Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab äußert sich der pU nicht, da diese Kombination zum Zeitpunkt seines Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 26.09.2024 nicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst war. Die Abweichungen des pU bleiben ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung, da er weder gegenüber den vom G-BA noch gegenüber den von ihm festgelegten Therapieoptionen geeignete Daten vorlegt.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2). Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für die Fragestellung keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert, die einen direkten Vergleich oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Es ist anzumerken, dass der pU in Modul 4 C die Studie TRANSFORM FL aufführt. Es handelt sich um eine RCT zum Vergleich von Lisocabtagen maraleucel mit Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristinsulfat + Prednison (R-CHOP) oder Bendamustin + Rituximab oder Lenalidomid + Rituximab bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom. Somit wird in der Studie eine Option der individualisierten Therapie gemäß zweckmäßiger Vergleichstherapie der vorliegenden Nutzenbewertung (Lenalidomid + Rituximab) untersucht. Die Studie könnte somit eine potenziell relevante Teilpopulation für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung enthalten. Der pU gibt in Modul 4 C jedoch an, dass diese Studie abgebrochen wurde und somit keine Ergebnisse vorliegen.

Für die Nutzenbewertung legt der pU die Ergebnisse der 1-armigen Zulassungsstudie TRANSCEND FL mit Lisocabtagen maraleucel sowie die Studie CA082-092 vor. In der Studie CA082-092 wurden Daten aus der Studie TRANSCEND FL mit Daten aus jeweils einer Studie zu Mosunetuzumab (Studie GO29781), Tisagenlecleucel (Studie ELARA) bzw. Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-5) verglichen.

Die vom pU vorgelegte Evidenz ist nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie TRANSCEND FL

Die noch laufende Studie TRANSCEND FL ist eine 1-armige, multizentrische Phase-II-Studie zur Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem follikulären Lymphom des Grads 1, 2 oder 3a oder mit Marginalzonen-Lymphom eingeschlossen. Für den Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen und es musste mindestens 1 messbare Läsion vorliegen.

Entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets (mindestens 2 vorherige systemische Therapien) betrachtet der pU ausschließlich die Patientenpopulation der Kohorten 1 und 2 (114 der insgesamt 139 [82 %] Patientinnen und Patienten der Studie TRANSCEND FL). Die vorangegangenen Therapien dieser Patientinnen und Patienten mussten einen monoklonalen Anti-Cluster-of-Differentiation (CD)20-Wirkstoff in Kombination mit einer alkylierenden Substanz enthalten haben. Eine Stammzelltransplantation war als vorherige Therapie erlaubt.

Die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel entsprach den Vorgaben der Fachinformation. In der Zeit zwischen Leukapherese und der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion konnten alle Patientinnen und Patienten gegen den Krebs gerichtete systemische Therapien oder Strahlentherapien zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) erhalten.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate. Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Studie CA082-092

Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien, bestehend aus patientenindividuellen Daten aus der 1-armigen Studie TRANSCEND FL zu Lisocabtagen maraleucel (Interventionsseite) jeweils im Vergleich zu aggregierten Daten aus den ebenfalls 1-armigen Studien GO29781 zu Mosunetuzumab, ELARA zu Tisagenlecleucel bzw. ZUMA-5 zu Axicabtagen-Ciloleucel (Vergleichsseite) bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach 2 oder mehr Therapielinien.

Für die Vergleiche von Lisocabtagen maraleucel der Studie TRANSCEND FL mit Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel legt der pU in Modul 4 C jeweils sowohl einen naiven Vergleich vor als auch Matching-adjusted-indirect-Comparison(MAIC)-Analysen ohne Brückenkomparator als Haupt- und Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte zum Ansprechen, progressionsfreien Überleben und einzelnen spezifischen UEs vor.

Studien TRANSCEND FL und CA082-092 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegte Evidenz ist nicht dazu geeignet, einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Dies ist für die Studie TRANSCEND FL darin begründet, dass es sich um eine 1-armige Studie handelt und somit kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich ist.

Für die Studie CA082-092 ist die Nichteignung der Vergleiche gegenüber Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel maßgeblich dadurch begründet, dass MAIC-Analysen ohne Brückenkomparator grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung sind. Ungeachtet dessen bestehen weitere gravierende Mängel beim Vorgehen des pU:

- Der Studienpool auf der Vergleichsseite ist potenziell unvollständig.
- Das Vorgehen des pU zur Identifizierung von Confoundern ist nicht sachgerecht. Eine systematische Confounderidentifikation wurde nicht durchgeführt.
- Der pU legt in Modul 4 C keine patientenrelevanten Endpunkte zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für den vorgelegten Vergleich ist somit keine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien möglich.

Der in der Studie durchgeführte Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da diese Option nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der 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 Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom ^b nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie ^c	individualisierte Therapie ^{d, e} unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, ▪ Lenalidomid + Rituximab, ▪ Rituximab Monotherapie, ▪ Mosunetuzumab, ▪ Tisagenlecleucel und ▪ Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Unabhängig davon, dass das follikuläre Lymphom mit Grad 3b von dem Anwendungsgebiet formal umfasst ist, wird gemäß G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon ausgegangen, dass Lisocabtagen maraleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Behandlung bei diagnostisch festgestellten follikulären Lymphomen des Grades 3b nicht in Betracht kommt. Diese Subentität wird nicht den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Entsprechend grenzt die neue WHO-Klassifikation 2022 [2] zu lymphoiden Tumoren mit der neuen Bezeichnung „follikuläre großzellige Lymphome“ die ehemals als „follikuläres Lymphom mit Grad 3b“ bezeichnete Entität von den klassischen follikulären Lymphomen (Grad 1 bis 3a) ab.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom aufgrund eines entsprechend fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung, insbesondere in Bezug auf einen symptomatischen Verlauf (z. B. nach den GELF-Kriterien), die Indikation für eine systemische antineoplastische Therapie besteht und daher unter anderem eine abwartende Strategie („Watch & Wait“) nicht in Betracht kommt. Ferner wird davon ausgegangen, dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Lisocabtagen maraleucel keine Indikation für eine Strahlentherapie besteht. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Stammzelltransplantation zum Zeitpunkt der Therapie mit Lisocabtagen maraleucel nicht angezeigt ist.</p> <p>d. Die Therapieentscheidung wird insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes getroffen.</p> <p>e. Für die Umsetzung der individualisierten Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird gemäß G-BA erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte Therapieentscheidung ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die initiale individualisierte Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist unter Berücksichtigung der genannten Kriterien zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GELF: Groupe d’Etude des Lymphomes Folliculaires; o. Ä.: oder Ähnliches; WHO: World Health Organization</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.