



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffuses
großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom,
primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und
follikuläres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv
innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)

Vom 16. November 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	53
4.	Verfahrensablauf	54
5.	Beschluss	56
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	82
B.	Bewertungsverfahren.....	99
1.	Bewertungsgrundlagen	99
2.	Bewertungsentscheidung	99
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	99
2.2	Nutzenbewertung	99
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	100
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	101
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	106
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	107
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	107

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	109
5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	109
5.2	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	192
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	212
5.4	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH.....	235
5.5	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	263
5.6	Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	269
5.7	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	281
5.8	Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH.....	296
5.9	Stellungnahme der DAG-HSZT / DGHO / GLA.....	302
D.	Anlagen	344
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	344
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	366

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Für zugelassene Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 Absatz 9 des Arzneimittelgesetzes besteht gemäß § 35a Abs. 1b SGB V die Verpflichtung zur Vorlage von Nachweisen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V. Die ärztliche Behandlung mit einem solchen Arzneimittel unterliegt nicht der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach den §§ 135, 137c oder 137h. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) wurde am 1. September 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 28. April 2023 hat Lisocabtagen maraleucel die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die

Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. Mai 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel mit dem neuen Anwendungsgebiet: „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 rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) gemäß Fachinformation

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 rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.11.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) *oder*
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) *oder*
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie²

- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab *und*
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

- b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

- Pembrolizumab Monotherapie
- oder*
- Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

² Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023): § 4 Absatz 2 Nummer 4

Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten folgende Wirkstoffe zugelassen:
- Eine Zulassung für das übergeordnete Anwendungsgebiet „Non-Hodgkin-Lymphom“ weisen die Wirkstoffe Bleomycin, Carmustin, Cyclophosphamid,

Cytarabin, Dexamethason, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid, Melphalan, Methotrexat, Methylprednisolon, Mitoxantron, Pixantron, Prednison, Prednisolon, Trofosfamid, Vinblastin, Vincristin und Vindesin auf.

- Eine Zulassung für die Behandlung des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) bzw. des high-grade B-Zell-Lymphoms (HGBCL) nach einer Erstlinientherapie weisen die Wirkstoffe Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid, Rituximab in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) und Axicabtagen-Ciloleucel auf.
- Rituximab ist zudem als Monotherapie für die Behandlung des folliculären Lymphoms im Stadium III-IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie zugelassen. Neben Lisocabtagen maraleucel sind keine weiteren Arzneimittel explizit zur Behandlung des folliculären Lymphoms Grad 3B (FL3B) zugelassen.
- Neben Lisocabtagen maraleucel sind keine weiteren Arzneimittel explizit zur Behandlung des primär mediastinalen großzelligem B-Zell-Lymphoms (PMBCL) nach einer Erstlinientherapie zugelassen.

Die genannten Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden oder decken die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen nicht vollständig ab.

- zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation als nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht. Darüber hinaus kann eine Strahlentherapie beispielsweise zur Behandlung von lokalisierten Restmanifestationen des Lymphoms nach Abschluss einer Chemotherapie durchgeführt werden.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Tafasitamab - Beschluss vom 3. März 2022
- Polatuzumab Vedotin – Beschluss vom 20. August 2020
- Pixantron – Beschluss vom 16. Mai 2013

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023):

- § 4 Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden (Ausnahmen: a) Patienten, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen und nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung aufweisen; b) Patienten, bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich

war und die nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.)

- Anlage I: Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Bei der vorliegenden Patientenpopulation handelt es sich um Erwachsene mit einem frühen Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie.

Aus den evidenzbasierten Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinien^{3,4,5} geht grundsätzlich hervor, dass sich die Therapie der rezidivierten oder refraktären Patientinnen und Patienten mit HGBCL und FL3B, sowie mit PMBCL bei Eignung für eine Hochdosistherapie, an der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL orientiert. Für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL, welche sich nicht für eine Hochdosistherapie eignen, werden in den vorliegenden Leitlinien zum DLBCL abweichende Therapieoptionen empfohlen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der

³ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

⁴ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52).

⁵ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie³ unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.

Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.

Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium „Hochdosisfähigkeit“ für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.

Unter Einbeziehung der spezifischen Therapieempfehlungen für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten ergeben sich folgende Patientengruppen:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen

gemäß vorliegenden Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.

Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.

Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.

Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Zudem ist das Nutzenbewertungsverfahren für Axicabtagen-Ciloleucel seit dem 1. Juli 2023 laufend, sodass dessen patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA noch nicht festgestellt worden ist. Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollten.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.

In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.

In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.

Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosisfähigen Erwachsenen mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, FL3B und PMBCL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung⁶ eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.

Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktions-Chemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinie wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.^{7,8} Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als

⁶ Stand 18. Oktober 2023

⁷ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

⁸ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6.

gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.⁹ Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.

Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar⁵. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel ist es geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, außer Betracht zu lassen. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.

In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE *oder* R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder

⁹ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Die vorliegende Patientengruppe umfasst nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B. Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL und FL3B entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.

In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien^{3,5} werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive Immunchemotherapieprotokolle, beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.

Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Als weitere zugelassene Therapieoption kommt seit Oktober 2022 die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBCL in Betracht. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Zweitlinienbehandlung bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität ist seit dem 1. Juli 2023 laufend. Gemäß den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen CAR-T-Zellen auch für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption dar. In der deutschen S3-Leitlinie ist jedoch bezogen auf die Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten keine Empfehlung für den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel enthalten. Darüber hinaus wird auf die obigen Ausführungen zu Patientengruppe a) verwiesen, nach denen es für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten ist, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen. Axicabtagen-Ciloleucel wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass die Therapieoptionen Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten sowie ggf. der Vortherapie und dem weiteren Therapieverlauf als gleichermaßen geeignet erachtet werden können. Daher wird in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B bestimmt.

Hierbei ist anzumerken, dass das HGBCL erst mit der WHO-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt wird.¹⁰ Vor dieser Aktualisierung wurden HGBCL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBCL in Betracht zu ziehen.

Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sind für die Behandlung des FL3B nicht zugelassen. Das FL3B ist eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugeordnet wird. Die Evidenz zu konkreten Behandlungsoptionen für das FL3B ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien finden sich keine Therapieoptionen, die spezifisch für das FL3B benannt werden, sondern es wird einhellig empfohlen, dass das FL3B analog dem DLBCL behandelt werden soll.^{3,5} Die

¹⁰ Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022)

klinischen Stellungnehmer verweisen im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen auf den Einsatz DLBCL-typischer Therapieregime, insbesondere Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid.

Für die vorliegende Behandlungssituation sind neben dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel keine weiteren Wirkstoffe explizit für das FL3B zugelassen. Rituximab als Monotherapie ist allgemein für die Behandlung des follikulären Lymphoms im Stadium III-IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie zugelassen. Entsprechend der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sind jedoch CD20-Antikörper-Monotherapien bei aggressiven B-Zell-Lymphomen wie dem FL3B wirkungslos und stellen keinen Therapiestandard dar. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, allgemein für das Non-Hodgkin-Lymphom zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des FL3B und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität .

Auf Basis der einhelligen Empfehlungen aus den vorliegenden Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist festzustellen, dass für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL3B die zulassungsüberschreitende Anwendung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidivierten oder refraktären FL3B ist es daher sachgerecht, Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim FL3B als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die Behandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten mit PMBCL nach einer Erstlinientherapie keine Wirkstoffe explizit zugelassen.

Aus der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass das Therapieversagen beim PMBCL fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auftritt, sodass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine refraktäre Erkrankung aufweist. Die vorliegenden Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem PMBCL auf die Erstlinientherapie den Einsatz eines PD-1 Inhibitors ggf. in Kombination

mit Brentuximab Vedotin.^{3,5} Diese Empfehlungen fußen auf einarmigen Studien zu Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach mind. 2 Vortherapien.^{11,12,13} Die vorliegenden Leitlinienempfehlungen der S3-Leitlinie stellen einen Expertenkonsens (starker Konsens) dar und decken sich mit den Empfehlungen der amerikanischen NCCN-Leitlinie, der schriftlichen Äußerung der DGHO sowie der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren. Es ergibt sich daher einhellig, dass der Einsatz von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin für die vorliegende Patientengruppe als derzeitiger Therapiestandard anzusehen ist. Pembrolizumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Brentuximab sind jedoch für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL, welches innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiviert oder auf diese refraktär ist, nicht zugelassen.

Die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) sind entsprechend der generischen Zulassung der Einzelwirkstoffe für das Non-Hodgkin-Lymphom auch für Patientinnen und Patienten mit PMBCL verfügbar. CEOP und dosisadjustiertes EPOCH werden jedoch in der amerikanischen Leitlinie der NCCN⁵ nur nachrangig als weitere mögliche Therapieregime insbesondere für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL genannt. Aus den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ergibt sich, dass CEOP und dosisadjustiertes EPOCH nicht als Therapiestandard für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL bei nicht Hochdosisfähigen Patientinnen und Patienten anzusehen sind.^{3,5} Zudem kommen gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die genannten Kombinationstherapien im Versorgungsalltag in der Regel nicht infrage, weil die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits in der CHOP-basierten Standardtherapie in der Erstlinie eingesetzt werden und bei CHOP-refraktären Patientinnen und Patienten keine Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bzw. der Wirkstoffkombinationen zu erwarten ist. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.

¹¹ Armand P et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 1;37(34):3291-3299. doi: 10.1200/JCO.19.01389. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31609651; PMCID: PMC6881098.

¹² Zinzani PL et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2017 Jul 20;130(3):267-270. doi: 10.1182/blood-2016-12-758383. Epub 2017 May 10. PMID: 28490569; PMCID: PMC5766837.

¹³ Zinzani PL et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 20;37(33):3081-3089. doi: 10.1200/JCO.19.01492. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31398081; PMCID: PMC6864847.

Beim PMBCL handelt es sich um eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche etwa 2-4 % aller Non-Hodgkin-Lymphome ausmacht. Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie ergibt sich zudem nur eine geringe Anzahl primär refraktärer oder rezidivierter Patientinnen und Patienten. Entsprechend ist die Evidenz zu den Therapieempfehlungen äußerst limitiert. Es ist jedoch auf Basis der einhelligen Empfehlungen vorliegender Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL die zulassungsüberschreitende Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidivierten oder refraktären PMBCL ist es daher sachgerecht, Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin in der zulassungsüberschreitenden Anwendung beim PMBCL als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.

Daher wird in der Gesamtschau für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit PMBCL Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

- Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), die für eine Hochdosistherapie **nicht** infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)
- Tafasitamab + Lenalidomid

- b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie **nicht** infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison)
- Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B)

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel unter den Auswirkungen Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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 grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, 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 Behandlung des DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Diese Änderung hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie TRANSFORM für die vorliegende Bewertung zur Patientengruppe a) herangezogen werden können. Die Studie TRANSFORM wurde in der Dossierbewertung des IQWiG dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie TRANSFORM Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für die Gesamtpopulation des neuen Anwendungsgebietes sowohl die Ergebnisse der Phase III-Studie TRANSFORM als auch einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel; Phase III-Studie ZUMA-7) vor. Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der

Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie führt der pharmazeutische Unternehmer nicht durch.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da Axicabtagen-Ciloleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

Die Studiendaten der Phase III-Studie TRANSFORM werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel bei Erwachsenen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, herangezogen.

Studie TRANSFORM

In der laufenden, offenen Phase III-Studie TRANSFORM wird Liso-Cel gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) verglichen.

In die Studie wurden Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B und T-Zell/Histiozytenreichem großzelligen B-Zell-Lymphom (THRBCl) eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten eine refraktäre oder rezidierte Erkrankung innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie, welche einen CD20-Antikörper und ein Anthrazyklin umfassen musste. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie infrage kommen, höchstens 75 Jahre alt sein sowie einen ECOG-Status von 0-1 und eine adäquate Organfunktion aufweisen. Patientinnen und Patienten mit THRBCl sind nicht Teil der Zulassungspopulation und werden daher im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Insgesamt wurden 184 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N= 92 Liso-Cel; N= 92 Induktion + HDT + autoSZT). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (rezidiert vs. refraktär) und nach dem sekundären altersadjustierten internationalen prognostischen Index (sAAPI; 0-1 vs. 2-3).

Die Studienbehandlung umfasste für alle Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss eine Leukapherese zur Entnahme der peripheren mononukleären Blutzellen. Für den Liso-Cel-Arm folgte nach Herstellung der Car-T-Zellen die Lymphozytendepletion und die anschließende Infusion von Liso-Cel. In der Zeit zwischen Randomisierung und Lymphozytendepletion konnte bei Bedarf eine Brückentherapie in Form einer Chemoimmuntherapie (1 Zyklus R-GDP, R-DHAP oder R-ICE) oder einer lokalen Bestrahlung angewendet werden. Im Vergleichsarm erhielten die Patientinnen und Patienten drei Zyklen einer Induktions-Chemoimmuntherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP. Patientinnen und Patienten, die zu Woche 9 nach Randomisierung ein partielles oder komplettes Ansprechen nach den Lugano-Kriterien (Cheson et al.; 2014) erreichten, erhielten anschließend eine HDT mit einer autoSZT. Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die zu Woche 9 nicht mindestens ein partielles Ansprechen erreichten, konnten als Folgetherapie Liso-Cel erhalten.

Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten liegt bei 56 Jahren, wobei überwiegend Erwachsene < 65 Jahre eingeschlossen wurden. Der Anteil der Erwachsenen ≥ 65 Jahren ist zwischen den Studienarmen ungleich verteilt und liegt bei 39 % bzw. 27 %. Die Studie enthält überwiegend Patientinnen und Patienten mit DLBCL (ca. 64 %), gefolgt von Patientinnen und Patienten mit HGBCL (ca. 24 %), PMBCL (ca. 8%) und FL3B (1 Patientin/Patient). Darüber hinaus weist der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten eine refraktäre Erkrankung sowie einen sAAPI-Index zu Studienbeginn von 0-1 auf. Es wurden insgesamt nur 5 Patientinnen und Patienten mit THRBCL (ca. 3 %) eingeschlossen, sodass für die Nutzenbewertung die Gesamtpopulation der TRANSFORM-Studie betrachtet wird.

Die Studie wird seit Oktober 2018 in 53 Zentren in Europa, Asien und den USA durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das Ereignisfreie Überleben (EFS). Zudem liegen Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Es wurden bislang vier Datenschnitte durchgeführt, wobei der pharmazeutische Unternehmer den 4. Datenschnitt vom 13.05.2022 im Dossier heranzieht. Hierbei handelt es sich um die präspezifizierte primäre Analyse der Studie TRANSFORM, welche nach Erreichen von 119 Ereignissen im Endpunkt EFS geplant war und nach Eintritt von 115 Ereignissen durchgeführt wurde. Der Datenschnitt vom 13.05.2022 wird der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vor, wogegen sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die Altersgrenze von 65 Jahren von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften als arbiträr eingeschätzt. Gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten beruht die ärztliche Therapieentscheidung vornehmlich auf dem Allgemeinzustand und den vorliegenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten und wird nicht allein anhand des kalendarischen Alters getroffen. Eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Erwachsene < 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre) erscheint daher nicht sachgerecht.

In Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie TRANSFORM wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird aus der Studie TRANSFORM näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der Studie TRANSFORM war das EFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Krankheitsprogression
- Nichterreichen einer CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung
- Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken

Bezüglich der Komponente „Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken“ bleibt unklar, ob dieses Ereignis per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt, ohne dass zuvor eine Krankheitsprogression als qualifizierendes Ereignis festgestellt wurde. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die überwiegenden Gründe für den Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie eine Progression oder eine bestehende Resterkrankung, die die Durchführung einer Stammzelltransplantation verhinderte, waren. Diese Ereignisse gehen separat als qualifizierende Ereignisse in den kombinierten Endpunkt ein. Zudem wurde der Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie nur vereinzelt als Ereignis im Endpunkt EFS gewertet (< 6 %). Die Unsicherheiten, die mit der Einzelkomponente des Beginns einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken einhergehen, werden daher vorliegend als vernachlässigbar angesehen.

Die Komponenten Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression und Nichterreichen einer CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung werden zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes als sachgerecht erachtet. Durch diese Komponenten wird das Scheitern des kurativen Therapieansatzes jedoch nur näherungsweise abgebildet, da auch das Nichterreichen einer CR zum Abschluss der Therapie (vorliegend Erhebungszeitpunkt zu Woche 18 nach Randomisierung) ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Diese Einzelkomponente ist in der im Dossier vorgelegten Operationalisierung des Endpunktes EFS nicht berücksichtigt.

Mit der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt EFS nachgereicht, in denen das Nichterreichen einer CR zu Woche 18 nach Randomisierung als zusätzliches qualifizierendes Ereignis gewertet wird. Diese Auswertungen sind als Operationalisierung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes geeignet und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der

Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.

Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel in beiden Operationalisierungen vor. Dabei zeigen sich zwischen den Operationalisierungen Ereignisrate und EFS Unterschiede im Ausmaß des Effektes, wobei für die Ereigniszeitanalyse ein größerer Effekt festzustellen ist.

Unter Berücksichtigung beider Operationalisierungen wird der Vorteil im Scheitern des kurativen Therapieansatzes insgesamt als eine deutliche Verbesserung für die vorliegende Patientengruppe gewertet.

Symptomatik

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des Fragebogens FACT-LymS vor, zieht diese Auswertungen jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Dies begründet der pharmazeutische Unternehmer mit der nicht ausreichenden Belastbarkeit der Ergebnisse durch den bereits zu Studienbeginn hohen Anteil fehlender Werte.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen vor, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten eingehen, für die neben einem Wert zu Studienbeginn auch ein Folgewert vorliegt. Hierbei werden insgesamt nur 50 % der Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt. Zudem steigt der Anteil fehlender Werte im Studienverlauf stark und differentiell zwischen den Studienarmen an.

Aus den Studienunterlagen und den Angaben im Dossier lassen sich die Gründe für die fehlenden Werte nicht eindeutig ableiten. Als Ursachen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl durch die COVID-Pandemie bedingte Einschränkungen als auch logistische Hindernisse im Zusammenhang mit der Implementierung eines elektronischen Erhebungssystems aufgeführt. Eine Auswertung der Gründe, welche die Beurteilung des Anteils rein zufällig fehlender Werte und der Werte, welche aus potentiell informativen Gründen fehlen, ermöglicht, konnte seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vorgelegt werden.

Für die Symptomatik liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie TRANSFORM mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Es wird auf die obigen Ausführungen zur Symptomatik verwiesen. Da die Rücklaufquoten bereits zu Studienbeginn bei < 70 % lagen, sind für den Endpunkt Gesundheitszustand keine geeigneten Daten vorhanden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie TRANSFORM anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse zu den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Es wird auf die obigen Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik verwiesen. Da die Rücklaufquoten bereits zu Studienbeginn bei < 70 % lagen, sind für die Lebensqualität keine geeigneten Daten vorhanden.

Nebenwirkungen

In der Studie TRANSFORM wurden die unerwünschten Ereignisse bis 90 Tage nach Infusion von Liso-Cel bzw. der letzten Dosis der Chemoimmuntherapie oder bis zu dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem was früher eintrat, beobachtet. Daneben werden unerwünschte Ereignisse, die den Prüferärztinnen und Prüferärzten mitgeteilt wurden, und die nach ihrer Einschätzung als Folge der Studienbehandlung eingestuft werden, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens bis zu 36 Monate nach Randomisierung zusätzlich erfasst. Aus Sicht des G-BA erscheint der Zeitraum von bis zu 90 Tagen nach Infusion von Liso-Cel für die standardmäßige Erfassung der unerwünschten Ereignisse im Verhältnis zu anderen klinischen Studien zu CAR-T-Zelltherapien in der Indikation B-Zell-Lymphom verhältnismäßig kurz.

Unerwünschte Ereignisse (UE, Gesamt)

In der Studie TRANSFORM traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen und Patienten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Gesamtrate der schwerwiegenden UE (SUE) und der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Abbruch wegen UE

Die Therapie konnte nur während eines kurzen Zeitraums zu Beginn der Studie abgebrochen werden. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der spezifischen UE liegt für die Endpunkte Durchfall, Schleimhautentzündungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SUE), akute Nierenschädigung (SUE), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ; beinhaltet PT Mukositis) sowie febrile Neutropenie und Thrombozytopenie (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Vorteil von Liso-Cel vor.

Für die spezifische UE Neutrophilenzahl erniedrigt, Neutropenie und Lymphopenie (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) sowie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (inklusive

schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom) zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Liso-Cel.

Für die Endpunkte neurologische Toxizität (inklusive schwere neurologische Toxizität) und schwere Infektionen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für das spezifische UE febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal sAAPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 0-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel. Für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 2-3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Zudem liegt für das spezifische UE Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen während für Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vorliegt. Da sich diese Effektmodifikationen nicht bei weiteren Endpunkten zeigen, wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau zeigen sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail liegen bei den spezifischen UE Vorteile sowie Nachteile vor, wobei die Vorteile insgesamt überwiegen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie TRANSFORM zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel, welcher als eine deutliche Verbesserung gewertet wird. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 und FACT-LymS) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Liso-Cel, wobei die Vorteile überwiegen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass maßgeblich aufgrund des deutlich positiven Effektes hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Liso-Cel in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Induktionschemotherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, laufenden Phase III-Studie TRANSFORM.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich dennoch Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Alter.

Limitationen ergeben sich zudem daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.

In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der Lymphom-Entität oder der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht durch. Der pharmazeutische Unternehmer stellt als weitere Untersuchungen im Dossier die Ergebnisse der zwei einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT zu Liso-Cel ergänzend dar, in denen prinzipiell nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL und FL3B eingeschlossen wurden. Er führt jedoch zu den weiteren Untersuchungen weder eine Informationsbeschaffung durch noch bezieht er die Ergebnisse dieser Studien in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.

Es liegen daher für die vorliegende Patientengruppe keine Daten für die Nutzenbewertung vor. Unabhängig davon ist basierend auf den einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der Lymphom-Entität oder der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht durch. Der pharmazeutische Unternehmer stellt als weitere Untersuchungen im Dossier die Ergebnisse der zwei einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT zu Liso-Cel ergänzend dar, in denen prinzipiell nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Gemäß Einschlusskriterien dieser Studien waren jedoch Patientinnen und Patienten mit PMBCL nicht umfasst.

Der pharmazeutische Unternehmer führt zu den weiteren Untersuchungen weder eine Informationsbeschaffung durch noch bezieht er die Ergebnisse dieser Studien in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.

Es liegen daher für die vorliegende Patientengruppe keine Daten für die Nutzenbewertung vor. Unabhängig davon ist basierend auf den einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel).

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden, wobei in jeder Patientengruppe die Patientinnen und Patienten innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiviert oder auf diese refraktär sind:

a) Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen

Für diese Patientengruppen liegen die Daten der Phase III-Studie TRANSFORM zum Vergleich von Liso-Cel gegenüber einer Induktionstherapie (R-GDP, R-ICE, R-DHAP) + HDT + autologer SZT vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vor, welcher als eine deutliche Verbesserung gewertet wird.

Zur Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, FACT-LymS), dem Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Liso-Cel, wobei die Vorteile überwiegen.

Insgesamt stellt der G-BA maßgeblich aufgrund des deutlich positiven Effektes hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes einen beträchtlichen Zusatznutzen für Liso-Cel fest.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere infolge der Effektmodifikation beim Endpunkt Gesamtüberleben und des Fehlens geeigneter Daten zu patientenberichteten Endpunkten zu Morbidität und Lebensqualität. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird daher in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

b1) Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen

Die Fragestellung der nicht Hochdosisfähigen Erwachsenen mit DLBCL, HGBCL und FL3B wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier nicht bearbeitet. Es liegen somit keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

b2) Erwachsene mit PMBCL, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen

Die Fragestellung der nicht Hochdosisfähigen Erwachsenen mit PMBCL wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier nicht bearbeitet. Es liegen somit keine Daten vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben zu den Patientenzahlen aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde.¹⁴

Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie bzw. der Lymphom-Entität führt der pharmazeutische Unternehmer nicht durch.

Gemäß den Ausführungen des IQWiG ergeben sich basierend auf den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen Berechnungsschritten im Dossier folgende Fallzahlen für die einzelnen Lymphom-Entitäten:

- DLBCL und HGBL: ca. 1 605 – 2 260 Patientinnen und Patienten
- FL3B: ca. 31 – 44 Patientinnen und Patienten
- PMBCL: ca. 34 bis 49 Patientinnen und Patienten

Diese Fallzahlen sind aufgrund folgender Aspekte in der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet:

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Schätzung der DLBCL-Inzidenz beruht auf Daten des Vorverfahrens zu Lisocabtagen maraleucel in der Drittlinientherapie.¹⁵ Aus Basis aktuellerer Fallzahlen ergeben sich etwas höhere Werte als vorliegend angenommen. Aufgrund der zunehmend differenzierten Diagnose und Codierung des DLBCL kann zudem die angenommene mittlere Steigerungsrate des pharmazeutischen Unternehmers überschätzt sein. Es ergeben sich darüber hinaus Unsicherheiten, da das HGBCL in den neueren WHO-Klassifikationen¹⁰ separat gelistet wird, der pharmazeutische Unternehmer dieses aber unter dem ICD-Code des DLBCL subsummiert sieht.

Aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen geht nicht hervor, auf welche Daten die Angaben zur Rate der Rezidive und refraktären Erkrankungen zurückgehen. Der pharmazeutische Unternehmer nimmt einen Anteil von 30 % bis 40 % an Patientinnen und Patienten mit Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie an. Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Publikation gibt jedoch einen Anteilswert von 30 % bis 40 % für Rezidive und zusätzlichen 10 % für refraktäre Erkrankungen an, was für eine höhere Obergrenze spricht.

Bezüglich der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder primärer Refraktärität bleibt bei zwei der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Quellen unklar, auf welche Angaben sich die daraus abgeleitete Anteilsspanne stützt. Die Obergrenze der Anteilsspanne beruht auf einer Expertenmeinung, bei der unklar bleibt, ob das Auftreten einer refraktären Erkrankung zusätzlich zu berücksichtigen ist. Die Untergrenze der Anteilsspanne beruht auf der ORCHARRD-Studie, in die nur Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Es ist daher unklar, ob dieser Anteilswert auch für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten zutreffend ist.

Aufteilung der Patientenzahlen entsprechend der vorliegenden Fragestellungen

¹⁴ Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie); A23-48, 30.08.2023

Für die Aufteilung der Patientenzahlen entsprechend der vorliegenden Fragestellungen wird der im Dossierverfahren zu Lisocabtagen maraleucel in der Drittlinie herangezogene Anteilswert zur Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten von 50 % zugrunde gelegt.¹⁵ Auf Grundlage der in diesem Verfahren vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Publikationen blieb unklar, auf welche konkreten Daten die Anteilsangaben zurückgehen. Jedoch scheint ein Anteil von 50 % für die Hochdosisfähigkeit in der Literatur weit verbreitet zu sein. Hierauf basierend ergeben sich die folgenden Patientenzahlen für die relevanten Fragestellungen:

- DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B, Hochdosistherapie kommt infrage:
ca. 835 – 1 180 Patientinnen und Patienten
- DLBCL, HGBCL, FL3B, Hochdosistherapie kommt nicht infrage:
ca. 820 – 1 150 Patientinnen und Patienten
- PMBCL, Hochdosistherapie kommt nicht infrage:
ca. 20 - 25 Patientinnen und Patienten

Die im vorliegenden Verfahren ermittelten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet und können eine Überschätzung oder Unterschätzung darstellen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Breyanzi (Wirkstoff: Lisocabtagen maraleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Lisocabtagen maraleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dosis Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Lisocabtagen

¹⁵ Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, PMBCL, FL3B); A22-90, 12.01.2023

maraleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Lisocabtagen maraleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Lisocabtagen maraleucel im Anwendungsgebiet großzelliges B-Zell-Lymphom sowie follikuläres Lymphom (FL) gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2023).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Es wurden die in den Fachinformationen bzw. den gekennzeichneten Publikationen empfohlenen (Tages)-Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Lisocabtagen maraleucel

Bei Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um genetisch veränderte patienteneigene (autologe) T-Zellen, zu deren Gewinnung regelhaft eine Leukapherese notwendig ist. Da die Leukapherese gemäß § 4 Absatz 14 AMG Teil der Herstellung des Arzneimittels ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten an.

Lisocabtagen maraleucel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur an entsprechend qualifizierte stationäre Behandlungszentren abgegeben und angewendet. Der Wirkstoff unterliegt demnach nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Lisocabtagen maraleucel wird entsprechend den Angaben in der zugrunde liegenden Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Induktionschemotherapien vor Stammzelltransplantation

Für die Induktionschemotherapien R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin), R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) und R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Kombinationstherapien legt der G-BA entsprechend der Empfehlung der S3-Leitlinie 2 – 3 Zyklen zugrunde³. Weiter wird für die Behandlungsschemata und Dosierungen in Bezug auf die Kombinationstherapie R-GDP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Crump et al. (2014)⁸ sowie in Bezug auf die Kombinationstherapien

R-ICE und R-DHAP auf die in der S3-Leitlinie referenzierte Studie von Gisselbrecht et al. (2010)¹⁶ abgestellt.

Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin

Für Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin besteht keine Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Therapien legt der G-BA die Behandlungsschemata der in der S3-Leitlinie referenzierten Studien zu Pembrolizumab von Zinzani et al. (2017)¹² und zu Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin von Zinzani et al (2019)¹³ sowie die Studie von Armand et al. (2019)¹¹ zur Pembrolizumab Monotherapie zugrunde.

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2023 (4 000,71 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 1. Januar 2023: 230 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionschemotherapie</i>				

¹⁶ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010;28 (27):4184-90

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)¹⁶</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1, zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,16}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	2 – 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21- Tage-Zyklus	2 – 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21- Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation</i>				
Stammzellentnahme bei Eigenspender mit Chemotherapie oder mit schwersten Komplikationen oder Komorbiditäten (CC), Alter > 15 Jahre	einmalig		15,9 (mittlere Verweildauer)	15,9
autologe Stammzell- transfusion	einmalig		23,4 (mittlere Verweildauer)	23,4
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>				
Rituximab	1 x pro 21- Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
Gemcitabin	2 x pro 21- Tage-Zyklus (Tag 1 + 8)	2 – 3	2	4 – 6
Dexamethason	4 x pro 21- Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cisplatin	1 x pro 21- Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}</i>				
Rituximab	1 x pro 21- Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	3 – 4
Ifosfamid	1 x pro 21- Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 2)	2 – 3	1	2 – 3
Etoposid	3 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 3)	2 – 3	3	6 – 9
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,16}</i>				
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1; zusätzlich einmalig optional am Tag vor dem ersten Zyklus)	2 – 3	1	2 – 4
Dexamethason	4 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1 - 4)	2 – 3	4	8 – 12
Cytarabin	2 x an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus	2 – 3	1	2 – 3
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	2 – 3	1	2 – 3
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>				
Hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie	einmalig		7,5 (mittlere Verweildauer)	7,5
allogene Stammzelltransfusion	einmalig		35,0 (mittlere Verweildauer)	35,0

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>				
Polatuzumab Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
Bendamustin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	2	12,0
Rituximab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	6,0	1	6,0
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>				
Tafasitamab	<u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 4, 8, 15 und 22 (28-Tage-Zyklus)	13,0	<u>Zyklus 1:</u> 5	33,0
	<u>Zyklus 2 + 3:</u> Tag 1, 8, 15, 22 (28-Tage-Zyklus)		<u>Zyklus 2 + 3:</u> 4	
	<u>Zyklus 4 bis Progress:</u> Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus)		<u>ab Zyklus 4:</u> 2	
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	12,0	21	252,0

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisocabtagen maraleucel	Einmalgabe	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Pembrolizumab-Monotherapie^{11,12}</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	17,4	1	17,4
<i>Nivolumab + Brentuximab-Vedotin¹³</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus (1. Zyklus: Tag 8; ab 2. Zyklus: Tag 1)	17,4	1	17,4
Brentuximab-Vedotin	1 x pro 21-Tage-Zyklus (Tag 1)	17,4	1	17,4

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).¹⁷

Für das zu bewertende Arzneimittel Lisocabtagen maraleucel wird der Verbrauch an Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeuteln entsprechend den Angaben der Fachinformationen dargestellt. Diese werden der Patientin bzw. dem Patienten in Abhängigkeit der Zellzahl pro Durchstechflasche bzw. Infusionsbeutel im Rahmen einer einmaligen Infusion verabreicht. Die Jahrestherapiekosten von Lisocabtagen maraleucel sind unabhängig von der konkreten Anzahl der verbrauchten Durchstechflaschen bzw. Infusionsbeutel.

a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb

¹⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 ⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)⁹Fehler! Textmarke nicht definiert.</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,16}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 – 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ² = 2 x 3 800 mg	7 600 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
<i>R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin)⁸</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 3	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ² = 1 900 mg	1 900 mg	1 x 2 000 mg	4 – 6	4,0 x 2 000 mg – 6,0 x 2 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 100 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 100 mg + 3,0 x 50 mg
<i>R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid)^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	3 – 4	3,0 x 500 mg + 9,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Ifosfamid	5 000 mg/m ² = 9 500 mg	9 500 mg	2 x 5000 mg	2 – 3	4,0 x 5000 mg – 6,0 x 5000 mg
Carboplatin	AUC = 5 (= 641,4 mg); max. 800 mg	641,4, mg – 800 mg	1 x 600 mg + 1 x 50 mg – 1 x 600 mg + 4 x 50 mg	2 – 3	2,0 x 600 mg + 2,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 3,0 x 50 mg – 2,0 x 600 mg + 8,0 x 50 mg – 3,0 x 600 mg + 12,0 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Etoposid	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	1 x 200 mg	6 – 9	6,0 x 200 mg – 9,0 x 200 mg
<i>R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin)^{8,16}</i>					
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	2 – 4	2,0 x 500 mg + 6,0 x 100 mg – 4,0 x 500 mg + 12,0 x 100 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	8 - 12	8,0 x 40 mg – 12,0 x 40 mg
Cytarabin	2 x täglich 2 000 mg/m ² = 2 x 3 800 mg	7 600 mg	4 x 2 000 mg	2 – 3	8,0 x 2 000 mg – 12,0 x 2 000 mg
Cisplatin	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	2 – 3	4,0 x 100 mg – 6,0 x 100 mg

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 ⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen	1 Einzelfusionsbeutel	1	1 Einzelfusionsbeutel

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab Vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 mg	138,6 mg	1 x 140 mg	6,0	6,0 x 140 mg
Bendamustin	90 mg/m ² = 171 mg	171 mg	1 x 100 mg + 3 x 25 mg	12,0	12,0 x 100 mg + 36,0 x 25 mg
Rituximab	375 mg/m ² = 712,5 mg	712,5 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	6,0	6,0 x 500 mg + 18,0 x 100 mg
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	12 mg/kg = 924 mg	924 mg	5 x 200 mg	33,0	165,0 x 200 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	252,0	252,0 x 25 mg

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisocabtagen maraleucel	100 × 10 ⁶ CAR-positive lebensfähige T-Zellen	100 × 10 ⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen	1 Einzelinfusionsbeutel	1	1 Einzelinfusionsbeutel
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Pembrolizumab-Monotherapie^{11,12}</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
<i>Nivolumab + Brentuximab-Vedotin¹³</i>					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	17,4	34,8 x 120 mg
Brentuximab-Vedotin	1,8 mg/kg = 138,6 mg	138,6 mg	3 x 50 mg	17,4	52,2 x 50 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Stationäre Behandlungen:

Berechnungs-jahr	DRG	Mittlere Verweildauer [d]	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundebasisfallwert	Pflegeerlösbewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosismethotherapie mit allogener Stammzelltransplantation									
2023	R61G	7,5	0,992	4 000,71 €	0,7667	230 €	3 968,70 €	1 323,56 €	5 291,26 €
2023	A04E	35,0	9,226	4 000,71 €	1,9083	230 €	36 910,55 €	15 362,82 €	52 272,37 €
Hochdosismethotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
2023	A42A	15,9	1,979	4 000,71 €	0,7723	230 €	7 917,41 €	2 824,30 €	10 741,71 €
2023	A15C	23,4	5,380	4 000,71 €	1,2260	230 €	21 523,82 €	6 598,33 €	28 122,15 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung zzgl. Mehrwertsteuer)	Mehrwertsteuer (19 %)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lisocabtagen maraleucel	1 Einzelinfusionsbeutel	345 000 €	0 € ¹⁸	345 000 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Rituximab</i>					
Rituximab 500 mg	2 IFK	3 639,53 €	2,00 €	350,68 €	3 286,85 €

¹⁸ Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Rituximab 500 mg	1 IFK	1 819,93 €	2,00 €	172,53 €	1 645,40 €
Rituximab 100 mg	2 IFK	748,12 €	2,00 €	69,93 €	676,19 €
<i>Gemcitabin</i>					
Gemcitabin 2000 mg	1 IFK	194,23 €	2,00 €	8,68 €	183,55 €
<i>Dexamethason</i>					
Dexamethason 40 mg	10 TAB	46,29 €	2,00 €	0 €	44,29 €
Dexamethason 40 mg	20 TAB	81,59 €	2,00 €	0 €	79,59 €
<i>Cisplatin 142,5 mg</i>					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
<i>Cisplatin 190 mg</i>					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	2,00 €	3,10 €	71,49 €
<i>Ifosfamid</i>					
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	2,00 €	7,90 €	167,87 €
<i>Carboplatin</i>					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	2,00 €	1,11 €	31,55 €
<i>Etoposid</i>					
Etoposid 200 mg	1 IFK	81,90 €	2,00 €	3,35 €	76,55 €
<i>Cytarabin</i>					
Cytarabin 2000 mg	1 ILL	77,06 €	2,00 €	3,12 €	71,94 €
<i>Bendamustin</i>					
Bendamustin 25 mg	5 PKI	414,43 €	2,00 €	51,01 €	361,42 €
Bendamustin 25 mg	1 PKI	99,39 €	2,00 €	11,15 €	86,24 €
Bendamustin 100mg	5 PKI	1 620,96 €	2,00 €	204,07 €	1 414,89 €
Bendamustin 100 mg	1 PKI	331,03 €	2,00 €	40,46 €	288,57 €
<i>Weitere Arzneimittel</i>					
Polatuzumab vedotin 140 mg	1 PIK	10 680,39 €	2,00 €	433,33 €	10 245,06 €
Tafasitamab 500 mg	1 PKI	654,48 €	2,00 €	61,05 €	591,43 €
Lenalidomid 25 mg	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	145,81 €	1 399,15 €
Brentuximab Vedotin 50 mg	1 PIK	3 378,54 €	2,00 €	325,13 €	3 051,41 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	285,60 €	2 687,22 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; KAP = Kapseln; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; ILL = Injektions-/Infusionslösung					

Stand Lauer-Tabax: 1. November 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Prophylaktische Prämedikation

Eine antipyretische und antihistaminische Prämedikation wird in der Fachinformation von Lisocabtagen maraleucel lediglich empfohlen. Da in der Fachinformation von Polatuzumab vedotin diesbezüglich keine konkreten Dosierungsempfehlungen ausgewiesen sind, können diese Kosten nicht beziffert werden.

Mesna wird in Kombination mit Ifosfamid zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis gegeben.

Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion unter CAR-T-Zell-Therapie

Bei Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um ein autologes Zellprodukt, welches aus patienteneigenen T-Zellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine Leukapherese notwendig. Da die Leukapherese Teil der Herstellung der Arzneimittel gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für

Lisocabtagen maraleucel an.

Für Lisocabtagen maraleucel erfolgt ein Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus intravenöser Gabe von Cyclophosphamid (500 mg/m² = 950 mg) und Fludarabin (30 mg/m² = 57 mg) täglich über 3 Tage, wobei die Infusion 3 bis 5 Tage nach Beginn der Lymphozytendepletion erfolgt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und humanes Immundefizienz-Virus (HIV) unter CAR-T-Zell-Therapie

Patientinnen bzw. Patienten sind auf das Vorliegen einer Infektion mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zu testen, bevor die Behandlung mit Lisocabtagen maraleucel eingeleitet wird. Diese Untersuchung ist nicht für alle Therapieoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Da ein regelhafter Unterschied hinsichtlich der Tests auf mit Hepatitis B, Hepatitis C und HIV zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, werden die entsprechenden Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
<i>Lisocabtagen maraleucel</i>							
<i>Konditionierende Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</i>							
Cyclophosphamid 300 mg/m ² = 570 mg	10 PIJ zu 200 mg	62,80 €	2,00 €	4,89 €	55,91 €	3,0	55,91 €
Fludarabin 30 mg/m ² = 57 mg	1 KII zu 50 mg	118,54 €	2,00 €	5,09 €	111,45 €	3,0	668,70 €
<i>Screening auf HBV, HCV und HIV</i>							
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Hepatitis-C HCV-Antikörper -Status (GOP: 32618)	-	-	-	-	9,80 €	1,0	9,80 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
HIV HIV-1- und HIV-2-Antikörper-Status (GOP: 32575)	-	-	-	-	4,45 €	1,0	4,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Induktionschemotherapien (R-GDP, R-DHAP, R-ICE) vor autologer <u>oder</u> allogener Stammzelltransplantation</i>							
<i>Rituximab (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
<i>HBV-Diagnostik (R-GDP, R-DHAP, R-ICE)</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
<i>Prämedikation (R-GDP)</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	2,0 – 3,0	16,19 € – 32,38 €
Paracetamol ¹⁹ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0 –	2,68 € –
	10 TAB 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	3,0	3,01 €
<i>Prämedikation (R-ICE)</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	3,0 – 4,0	32,38 €
Paracetamol ¹⁹ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	3,0 –	2,68 € –
	10 TAB 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	4,0	3,01 €
<i>Prämedikation (R-DHAP)</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	2,0 – 4,0	16,19 € – 32,38 €
Paracetamol ¹⁹ (500 mg - 1 000 mg, p.o.)	10 TAB 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	2,0 –	2,68 € –
	10 TAB 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €	4,0	3,01 €
<i>Cisplatin (R-GDP, R-DHAP)</i>							

¹⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2,0 – 3,0	91,10
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	6 x 1 000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2,0 –	21,79 € –
	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	3,0	54,37 €
<i>Mesna (R-ICE)</i>							
Mesna (Bolus mit 1 900 mg Mesna (= 20 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit mindestens 1 900 mg bis zu 9 500 mg (= 20 % - 100 % der Ifosfamid-Dosis), gefolgt von nachträglicher Infusion mit bis zu 4 750 mg Mesna (= 0 % - 50 % der Ifosfamid-Dosis) für 6 – 12 Stunden	Bolus mit 1900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 1900 mg						
	10 ILO 400 mg	32,26 €	2,00 €	0,99 €	29,27 €	2 - 3	58,54 € - 87,81 €
	Bolus mit 1900 mg gefolgt von 24-Stunden-Dauerinfusion mit 9500 mg gefolgt von nachträglicher Infusion von 4750 mg						
50 AMP 400 mg	148,19 €	2,00 €	17,33 €	128,86 €	2-3	257,72 € - 386,58 €	
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>							
<i>Bendamustin und Rituximab</i>							
<i>HBV-Diagnostik</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP-Ziffer 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
Hepatitis-B HBV-Antikörper-Status (GOP: 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
<i>Rituximab</i>							
<i>Prämedikation</i>							
Dimetinden (1 mg/ 10 kg, i.v.)	5 ILO zu 4 mg	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	6,0	48,57 €
Paracetamol ¹⁹ (500 mg – 1 000 mg, p.o.)	10 TAB zu 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	6,0	2,68 €
	10 TAB zu 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		3,01 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; KII = Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung; TAB = Tabletten; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu

Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des

Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 2023

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 2023

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 30. Mai 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2023 statt.

Mit Schreiben vom 10. Oktober 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Oktober 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. November 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. November 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Plenum	1. Juni 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	5. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Oktober 2023 1. November 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. November 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und folliculäres Lymphom Grad 3B, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)

Vom 16. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 (BAnz AT 13.02.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel gemäß dem Beschluss vom 6. April 2023, zuletzt geändert am 1. Juni 2023, folgende Angaben angefügt:

Lisocabtagen maraleucel

Beschluss vom: 16. November 2023

In Kraft getreten am: 16. November 2023

BAnz AT 22.02.2024 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2023):

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 rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. November 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) *oder*
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) *oder*
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie¹

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

¹ Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023): § 4 Absatz 2 Nummer 4

b3) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab *und*
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b4) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab Monotherapie
- oder*
- Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie TRANSFORM:

- Offene, randomisierte Phase III-Studie
- Lisocabtagen maraleucel versus Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von Hochdosistherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT)
- 4. Datenschnitt vom 13. Mai 2022 (primäre Analyse)

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-48) und dem Addendum (A23-98), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	n. e. [29,5; n. b.] 28 (30,4)	92 ^b	29,9 [17,9; n. b.] 38 (41,3)	0,72 [0,44; 1,18] 0,197
DLBCL ^c	60	n. e. [29,54; n. b.] 14 (23,3)	58	n. e. [17,01; n. b.] 24 (41,4)	0,49 [0,26; 0,96] 0,036
HGBCL ^c	22	13,31 [7,85; n. b.] 13 (59,1)	21	16,26 [5,29; n. b.] 12 (57,1)	0,93 [0,42; 2,05] 0,857
PMBCL ^c	8	n. e. [11,04; n. b.] 1 (12,5)	9	n. e. [17,87; n. b.] 1 (11,1)	1,30 [0,08; 20,92] 0,854
FL3B ^d	1	-	0	-	-
Effektmodifikation zum Endpunkt Gesamtüberleben für das Merkmal Alter (Interaktion: 0,007 ^e)					
< 65 Jahre	56	n. e. 9 (16,1)	67	n. e. [17,9; n. b.] 27 (40,3)	0,32 [0,15; 0,68] 0,003 ^f
≥ 65 Jahre	36	23,0 [12,0; n. b.] 19 (52,8)	25	29,9 [16,3; n. b.] 11 (44,0)	1,40 [0,66; 2,96] 0,378 ^f

Morbidität

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^k
Progressionsfreies Überleben (PFS)^g					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	n. e. [12,55; n. b.] 37 (40,2)	92 ^b	6,18 [4,27; 8,57] 52 (56,5)	0,40 [0,26; 0,62] < 0,0001
Scheitern des kurativen Therapieansatzes					
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^o Absolute Differenz (AD) ^k
Ereignisrate^h					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	50 (54,3)	92 ^b	76 (82,6)	0,67 [0,55; 0,82] <0,001 AD = - 28,3 %
Tod	92 ^b	4 (4,3)	92 ^b	2 (2,2)	-
Progress nach Erreichen einer CR oder PR	92 ^b	31 (33,7)	92 ^b	47 (51,1)	-
Kein Erreichen einer CR oder PR bis 9 Wochen nach Randomisierung	92 ^b	4 (4,3)	92 ^b	17 (18,5)	-
Nicht-Erreichen einer CR bis zu Woche 18 nach Randomisierung	92 ^b	8 (8,7)	92 ^b	5 (5,4)	-
Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken	92 ^b	3 (3,3)	92 ^b	5 (5,4)	-

(Fortsetzung)

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^k
Ereignisfreies Überleben (EFS)					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	11,7 [6,0; n. b.] 50 (54,3)	92 ^b	2,4 [2,2; 4,5] 76 (82,6)	0,37 [0,26; 0,53] <0,001 AD = + 9,3 Monate
DLBCL ⁱ	60	n. e. [6,64; n. b.] 28 (46,7)	58	3,01 [2,17; 5,62] 49 (84,5)	0,33 [0,21; 0,53] <0,0001
HGBCL ⁱ	22	4,34 [4,01; 11,70] 19 (86,4)	21	2,17 [0,85; 3,88] 19 (90,5)	0,43 [0,22; 0,82] 0,0103 AD = + 2,17 Monate
PMBCL ⁱ	8	n. e. [4,21; n. b.] 3 (37,5)	9	2,17 [0,95; n. b.] 7 (77,8)	0,23 [0,06; 0,93] 0,039
FL3B ^d	1	-	0	-	-
Symptomatik					
EORTC-QLQ-C30					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^j					
FACT-LymS					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^j					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^j					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^j

Nebenwirkungen

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^k
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	0,10 [0,10; 0,30] 92 (100)	91 ^b	0,10 [0,10; 0,10] 90 (98,9)	-
DLBCL ^c	60	0,10 [0,07; 0,26] 60 (100)	58	0,11 [0,07; 0,13] 57 (98,3)	-
HGBCL ^c	22	0,13 [0,07; 0,30] 22 (100)	20	0,07 [0,03; 0,10] 20 (100)	-
PMBCL ^c	8	0,43 [0,03; 0,72] 8 (100)	9	0,13 [0,03; 0,30] 9 (100)	-
FL3B ^d	1	-	0	-	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	4,4 [2,2; n. b.] 44 (47,8)	91 ^b	3,1 [2,8; n. b.] 45 (49,5)	0,89 [0,58; 1,36] 0,594
DLBCL ^c	60	4,4 [2,79; n. e.] 24 (40,0)	58	3,65 [2,73; n. e.] 29 (50,0)	0,73 [0,42; 1,26] 0,252
HGBCL ^c	22	1,54 [1,02; 3,52] 17 (77,3)	20	3,02 [1,58; n. e.] 9 (45,0)	2,04 [0,91; 4,60] 0,086
PMBCL ^c	8	n. e. [0,03; n. e.] 2 (25,0)	9	n. e. [0,30; n. e.] 4 (44,4)	0,51 [0,09; 2,79] 0,436
FL3B ^d	1	-	0	-	-

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^k
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	0,60 [0,40; 0,90] 85 (92,4)	91 ^b	0,50 [0,40; 0,80] 81 (89,0)	1,17 [0,86; 1,61] 0,322
DLBCL ^c	60	0,54 [0,39; 0,95] 54 (90,0)	58	0,67 [0,36; 1,22] 50 (86,2)	1,17 [0,79; 1,72] 0,437
HGBCL ^c	22	0,61 [0,3; 0,92] 22 (100)	20	0,43 [0,33; 0,85] 19 (95)	1,36 [0,7; 2,65] 0,369
PMBCL ^c	8	1,08 [0,03; 1,91] 7 (87,5)	9	0,33 [0,26; 0,89] 8 (88,9)	0,374 [0,11; 1,27] 0,114
FL3B ^d	1	-	0	-	-
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	n. e. 0 (0)	91 ^b	n. e. 4 (4,4)	n. b. 0,054 ^p
Spezifische unerwünschte Ereignisse (für Gesamtpopulation mit DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B)					
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS; PT)^q					
	92 ^b	n. e. [1,48; n. b.] 45 (48,9)	91 ^b	n. e. 0 (0)	n. b. < 0,001 ^p
Schwerwiegendes CRS ^{l,r}	92 ^b	n. e. 12 (13,0)	91 ^b	n. e. 0 (0)	n. b. < 0,001 ^p
Neurologische Toxizität (SOC Erkrankungen des Nervensystems)					
	92 ^b	1,4 [1,2; n. b.] 54 (58,7)	91 ^b	3,3 [2,8; n. b.] 44 (48,4)	1,36 [0,90; 2,06] 0,141
Schwere neurologische Toxizität ^m	92 ^b	n. e. 10 (10,9)	91 ^b	n. e. 5 (5,5)	2,61 [0,71; 9,58] 0,148

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^k
Schwere Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ					
	92 ^b	n. e. 14 (15,2)	91 ^b	n. e. 19 (20,9)	0,62 [0,31; 1,27] 0,191
Durchfall (PT)					
	92 ^b	n. e. 23 (25,0)	91 ^b	3,3 [3,0; n. b.] 39 (42,9)	0,43 [0,26; 0,73] 0,002
Schleimhautentzündungen (PT)					
	92 ^b	n. e. 5 (5,4)	91 ^b	n. e. 14 (15,4)	0,25 [0,09; 0,70] 0,009
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE)					
	92 ^b	n. e. 2 (2,2)	91 ^b	n. e. 8 (8,8)	0,18 [0,04; 0,90] 0,036
Akute Nierenschädigung (PT, SUE)^s					
	92 ^b	n. e. 0 (0)	91 ^b	n. e. 5 (5,5)	n. b. 0,015 ^p
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ					
	92 ^b	n. e. 4 (4,3)	91 ^b	n. e. 10 (11,0)	0,30 [0,09; 0,98] 0,046
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ					
	92 ^b	n. e. 6 (6,5)	91 ^b	n. e. 0 (0)	n. b. 0,038 ^p
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ					
	92 ^b	1,3 [1,15; 1,41] 75 (81,5)	91 ^b	3,0 [1,9; n. b.] 47 (51,6)	1,80 [1,24; 2,6] 0,002 AD = -1,7 Monate

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^k
Lymphopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ					
	92 ^b	n. e. 24 (26,1)	91 ^b	n. e. 9 (9,9)	3,14 [1,41; 7,00] 0,005
Febrile Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ					
	92 ^b	n. e. 11 (12,0)	91 ^b	n. e. 21 (23,1)	0,43 [0,20; 0,90] 0,025
Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ					
	92 ^b	n. e. [1,8; n. b.] 46 (50,0)	91 ^b	2,2 [1,2; 2,9] 62 (68,1)	0,60 [0,41; 0,89] 0,011
<p>a Effekt, KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach bestem Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3), sofern nicht anders angegeben.</p> <p>b Von der Gesamtpopulation sind auch Erwachsene mit T-Zell/Histiozyten-reichem großzelligen B-Zell-Lymphom umfasst, welche nicht Teil der Zulassungspopulation sind (n = 1 Lisocabtagen Maraleucel; n = 4 Induktionstherapie + HDT + autoSZT).</p> <p>c Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus Anhang 4J zum Modul 4B.</p> <p>d Für die Lymphom-Entität FL3B liegen keine Subgruppenanalysen vor.</p> <p>e basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm (Behandlung x Subgruppenmerkmal)</p> <p>f Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>g Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>h Da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>i Angaben aus dem Anhang zur schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>j Zu Studienbeginn liegen jeweils nur für einen geringen Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten Erhebungen vor (etwa 54 %). Zudem steigt der Anteil fehlender Werte im Studienverlauf stark sowie differenziell zwischen den Studienarmen an. Aufgrund von diskrepanten Angaben innerhalb des Dossiers bleibt unklar, aus welchen Gründen bereits zu Studienbeginn ein hoher Anteil fehlender Werte vorliegt. Ohne Kenntnis des Anteils der rein zufällig fehlenden Werten kann nicht beurteilt werden, ob die Ergebnisse grundsätzlich interpretierbar sind. Daher sind die vom pU in Modul 4B des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten nicht zur Bewertung geeignet.</p> <p>k Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>l Operationalisiert über SUEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS). Die Operationalisierung als schwere UEs ist für diesen Endpunkt wegen Abweichung von der Schweregradeinteilung nach CTCAE-Kriterien und damit einhergehenden diskrepanten Ergebnissen zu SUEs nicht verwertbar.</p> <p>m operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>n operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>o Effekt: Mantel-Haenszel-Methode; 95 %-KI und p-Wert: Normalverteilungsapproximation; stratifiziert nach bestem Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).</p> <p>p p-Wert basierend auf Log-Rank-Test</p> <p>q Operationalisiert über UEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom. Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-</p>					

Modell nicht berechenbar. Für die UEs der übergeordneten SOC Erkrankungen des Immunsystems, die überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 51 (55,4 %) vs. 9 (9,9 %); HR 6,96 [3,41; 14,18]; $p < 0,001$.

- r Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. Für die SUEs der übergeordneten SOC Erkrankungen des Immunsystems, die überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 12 (13,0 %) vs. 2 (2,2 %); HR: 5,91 [1,32; 26,48]; $p = 0,020$.
- s Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. Für die übergeordnete SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, deren Ereignisse überwiegend das PT Akute Nierenschädigung umfassen (jeweils operationalisiert als SUEs), zeigt sich folgendes Ergebnis: 1 (1,1) vs. 7 (7,7); HR: 0,11 [0,01; 0,88]; $p = 0,038$.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; autoSZT = autologe Stammzelltransplantation; BOR = bestes Ansprechen; CR = komplettes Ansprechen; CRS = Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-LymS = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FL3B = follikuläres Lymphom Grad 3B; HDT = Hochdosistherapie; HGBCL = high-grade B-Zell-Lymphom; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NAT = neue antineoplastische Therapie; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Cancer-30; PD = Fortschreitende Erkrankung; PFS = Progressionsfreies Überleben; PMBCL = primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PR = Partielles Ansprechen; PT = Preferred Term (bevorzugter Begriff); RR = relatives Risiko; sAAPI = Sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SD = stabile Erkrankung; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten zur Mortalität vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten zur Morbidität vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten zu Nebenwirkungen vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten zur Mortalität vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten zur Morbidität vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten zu Nebenwirkungen vorgelegt.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit		

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

ca. 835 – 1 180 Patientinnen und Patienten

b3) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

ca. 820 – 1 150 Patientinnen und Patienten

b4) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

ca. 20 - 25 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Breyanzi (Wirkstoff: Lisocabtagen maraleucel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Lisocabtagen maraleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 1 Dosis Tocilizumab am

Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin bzw. dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Lisocabtagen maraleucel in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Lisocabtagen maraleucel muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Lisocabtagen maraleucel im Anwendungsgebiet großzelliges B-Zell-Lymphom sowie follikuläres Lymphom (FL) gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>744,76 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>	
<i>Induktionschemotherapien</i>	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € - 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	228,06 € - 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € - 9 836,18 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 313,20 € - 10 630,84 €
Ifosfamid	671,48 € - 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € - 822,60 € (2 Zyklen) – 949,95 € - 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € - 688,95 €
R-ICE	10 077,28 € - 10 266,58 € (2 Zyklen) – 13 276,96 € - 13 560,91 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>105,00 € - 433,37 €</i>
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 315,42 € - 10 630,84 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cytarabin	575,52 € - 863,28 €
Cisplatin	285,96 € - 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € - 12 002,65 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	38 863,86 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 185,83 € - 48 700,04 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	48 941,14 € - 49 130,44 € (2 Zyklen R-ICE) – 52 140,82 € - 52 424,77 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>105,00 € - 433,37 €</i>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 085,05 € - 50 866,51 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer <i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>	
<i>Induktionschemotherapien</i>	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € - 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € - 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cisplatin	228,06 € - 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € - 9 836,18 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 313,20 € - 10 630,84 €
Ifosfamid	671,48 € - 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € - 822,60 € (2 Zyklen) – 949,95 € - 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € - 688,95 €
R-ICE	10 077,28 € - 10 266,58 € (2 Zyklen) – 13 276,96 € - 13 560,91 € (3 Zyklen)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>105,00 € - 433,37 €</i>
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 315,42 € - 10 630,84 €
Dexamethason	44,29 € - 79,59 €
Cytarabin	575,52 € - 863,28 €
Cisplatin	285,96 € - 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € - 12 002,65 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
<i>Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation</i>	
Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	57 563,63 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 885,60 € - 67 399,81 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	67 640,91 € - 67 830,21 € (2 Zyklen R-ICE) – 70 840,59 € - 71 124,54 € (3 Zyklen R-ICE)
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>105,00 € - 433,37 €</i>
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 784,82 € - 69 566,28 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>143,16 € - 192,26 €</i>

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Lisocabtagen maraleucel - Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapien</i>					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € - 324 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
<i>Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie</i>					
<i>Induktionschemotherapien</i>					
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2-3 Zyklen					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2-3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € - 324 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2-3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn					
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>744,76 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Polatumumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	
Polatumumab Vedotin	61 470,36 €
Bendamustin	6 023,10 €
Rituximab	15 946,26 €
Gesamt	83 439,72 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>62,65 € – 62,98 €</i>
Tafasitamab + Lenalidomid	
Tafasitamab	97 585,95 €
Lenalidomid	427,76 €
Gesamt	98 013,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Lisocabtagen maraleucel - Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab</i>					
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
<i>Tafasitamab + Lenalidomid</i>					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
<i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i>	<i>744,76 €</i>
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<i>Pembrolizumab Monotherapie</i>	
Pembrolizumab	93 515,26 €
<i>Nivolumab + Brentuximab Vedotin</i>	
Nivolumab	48 690,42 €
Brentuximab Vedotin	159 283,60 €
Gesamt	207 974,02 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Lisocabtagen maraleucel- Lymphozytendepletion</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Pembrolizumab Monotherapie</i>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
<i>Nivolumab + Brentuximab Vedotin</i>					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

b) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

b5) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

b6) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. November 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lisocabtagen maraleucl
(neues Anwendungsgebiet:
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom,
primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B,
nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)

Vom 16. November 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. November 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 (BAnz AT 13.02.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucl gemäß dem Beschluss vom 6. April 2023, zuletzt geändert am 1. Juni 2023, folgende Angaben angefügt:

Lisocabtagen maraleucl

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2023):

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 zwölf Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. November 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) oder
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie¹

¹ Unter Berücksichtigung der Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 18. Oktober 2023): § 4 Absatz 2 Nummer 4



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und
- Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab Monotherapie
- oder
- Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑ ↑	Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und Ereignisfreies Überleben)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-48) und dem Addendum (A23-98), sofern nicht anders indiziert.



Studie TRANSFORM:

- Offene, randomisierte Phase III-Studie
- Lisocabtagen maraleucel versus Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von Hochdosisstherapie (HDT) mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT)
- 4. Datenschnitt vom 13. Mai 2022 (primäre Analyse)

Mortalität

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a

Gesamtüberleben

DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	n. e. [29,5; n. b.] 28 (30,4)	92 ^b	29,9 [17,9; n. b.] 38 (41,3)	0,72 [0,44; 1,18] 0,197
DLBCL ^c	60	n. e. [29,54; n. b.] 14 (23,3)	58	n. e. [17,01; n. b.] 24 (41,4)	0,49 [0,26; 0,96] 0,036
HGBCL ^c	22	13,31 [7,85; n. b.] 13 (59,1)	21	16,26 [5,29; n. b.] 12 (57,1)	0,93 [0,42; 2,05] 0,857
PMBCL ^c	8	n. e. [11,04; n. b.] 1 (12,5)	9	n. e. [17,87; n. b.] 1 (11,1)	1,30 [0,08; 20,92] 0,854
FL3B ^d	1	–	0	–	–

Effektmodifikation zum Endpunkt Gesamtüberleben für das Merkmal Alter (Interaktion: 0,007^e)

< 65 Jahre	56	n. e. 9 (16,1)	67	n. e. [17,9; n. b.] 27 (40,3)	0,32 [0,15; 0,68] 0,003 ^f
≥ 65 Jahre	36	23,0 [12,0; n. b.] 19 (52,8)	25	29,9 [16,3; n. b.] 11 (44,0)	1,40 [0,66; 2,96] 0,378 ^f

Morbidität

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^k

Progressionsfreies Überleben (PFS)^g

DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	n. e. [12,55; n. b.] 37 (40,2)	92 ^b	6,18 [4,27; 8,57] 52 (56,5)	0,40 [0,26; 0,62] < 0,0001
---------------------------	-----------------	--------------------------------	-----------------	-----------------------------	----------------------------

Scheitern des kurativen Therapieansatzes



	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^o Absolute Differenz (AD) ^k
Ereignisrate^h					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	50 (54,3)	92 ^b	76 (82,6)	0,67 [0,55; 0,82] < 0,001 AD = -28,3 %
Tod	92 ^b	4 (4,3)	92 ^b	2 (2,2)	-
Progress nach Erreichen einer CR oder PR	92 ^b	31 (33,7)	92 ^b	47 (51,1)	-
Kein Erreichen einer CR oder PR bis 9 Wochen nach Randomisierung	92 ^b	4 (4,3)	92 ^b	17 (18,5)	-
Nicht-Erreichen einer CR bis zu Woche 18 nach Randomisierung	92 ^b	8 (8,7)	92 ^b	5 (5,4)	-
Beginn einer nachfolgen- den antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken	92 ^b	3 (3,3)	92 ^b	5 (5,4)	-
Ereignisfreies Überleben (EFS)					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	11,7 [6,0; n. b.] 50 (54,3)	92 ^b	2,4 [2,2; 4,5] 76 (82,6)	0,37 [0,26; 0,53] < 0,001 AD = + 9,3 Monate
DLBCL ⁱ	60	n. e. [6,64; n. b.] 28 (46,7)	58	3,01 [2,17; 5,62] 49 (84,5)	0,33 [0,21; 0,53] < 0,0001
HGBCL ⁱ	22	4,34 [4,01; 11,70] 19 (86,4)	21	2,17 [0,85; 3,88] 19 (90,5)	0,43 [0,22; 0,82] 0,0103 AD = + 2,17 Monate
PMBCL ⁱ	8	n. e. [4,21; n. b.] 3 (37,5)	9	2,17 [0,95; n. b.] 7 (77,8)	0,23 [0,06; 0,93] 0,039
FL3B ^d	1	-	0	-	-
Symptomatik					
EORTC-QLQ-C30					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^j					
FACT-LymS					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^j					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^j					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor ^j					



Nebenwirkungen

Endpunkt	Lisocabtagen maraleucel		Induktionstherapie + HDT + autoSZT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^k
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	0,10 [0,10; 0,30] 92 (100)	91 ^b	0,10 [0,10; 0,10] 90 (98,9)	–
DLBCL ^c	60	0,10 [0,07; 0,26] 60 (100)	58	0,11 [0,07; 0,13] 57 (98,3)	–
HGBCL ^c	22	0,13 [0,07; 0,30] 22 (100)	20	0,07 [0,03; 0,10] 20 (100)	–
PMBCL ^c	8	0,43 [0,03; 0,72] 8 (100)	9	0,13 [0,03; 0,30] 9 (100)	–
FL3B ^d	1	–	0	–	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	4,4 [2,2; n. b.] 44 (47,8)	91 ^b	3,1 [2,8; n. b.] 45 (49,5)	0,89 [0,58; 1,36] 0,594
DLBCL ^c	60	4,4 [2,79; n. e.] 24 (40,0)	58	3,65 [2,73; n. e.] 29 (50,0)	0,73 [0,42; 1,26] 0,252
HGBCL ^c	22	1,54 [1,02; 3,52] 17 (77,3)	20	3,02 [1,58; n. e.] 9 (45,0)	2,04 [0,91; 4,60] 0,086
PMBCL ^c	8	n. e. [0,03; n. e.] 2 (25,0)	9	n. e. [0,30; n. e.] 4 (44,4)	0,51 [0,09; 2,79] 0,436
FL3B ^d	1	–	0	–	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	0,60 [0,40; 0,90] 85 (92,4)	91 ^b	0,50 [0,40; 0,80] 81 (89,0)	1,17 [0,86; 1,61] 0,322
DLBCL ^c	60	0,54 [0,39; 0,95] 54 (90,0)	58	0,67 [0,36; 1,22] 50 (86,2)	1,17 [0,79; 1,72] 0,437
HGBCL ^c	22	0,61 [0,3; 0,92] 22 (100)	20	0,43 [0,33; 0,85] 19 (95)	1,36 [0,7; 2,65] 0,369
PMBCL ^c	8	1,08 [0,03; 1,91] 7 (87,5)	9	0,33 [0,26; 0,89] 8 (88,9)	0,374 [0,11; 1,27] 0,114
FL3B ^d	1	–	0	–	–
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B	92 ^b	n. e. 0 (0)	91 ^b	n. e. 4 (4,4)	n. b. 0,054 ^p



Spezifische unerwünschte Ereignisse (für Gesamtpopulation mit DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B)

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS; PT)^q

	92 ^b	n. e. [1,48; n. b.] 45 (48,9)	91 ^b	n. e. 0 (0)	n. b. < 0,001 ^p
Schwerwiegendes CRS ^{l, r}	92 ^b	n. e. 12 (13,0)	91 ^b	n. e. 0 (0)	n. b. < 0,001 ^p

Neurologische Toxizität (SOC Erkrankungen des Nervensystems)

	92 ^b	1,4 [1,2; n. b.] 54 (58,7)	91 ^b	3,3 [2,8; n. b.] 44 (48,4)	1,36 [0,90; 2,06] 0,141
Schwere neurologische Toxizität ^m	92 ^b	n. e. 10 (10,9)	91 ^b	n. e. 5 (5,5)	2,61 [0,71; 9,58] 0,148

Schwere Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ

	92 ^b	n. e. 14 (15,2)	91 ^b	n. e. 19 (20,9)	0,62 [0,31; 1,27] 0,191
--	-----------------	--------------------	-----------------	--------------------	-------------------------------

Durchfall (PT)

	92 ^b	n. e. 23 (25,0)	91 ^b	3,3 [3,0; n. b.] 39 (42,9)	0,43 [0,26; 0,73] 0,002
--	-----------------	--------------------	-----------------	----------------------------------	-------------------------------

Schleimhautentzündungen (PT)

	92 ^b	n. e. 5 (5,4)	91 ^b	n. e. 14 (15,4)	0,25 [0,09; 0,70] 0,009
--	-----------------	------------------	-----------------	--------------------	-------------------------------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE)

	92 ^b	n. e. 2 (2,2)	91 ^b	n. e. 8 (8,8)	0,18 [0,04; 0,90] 0,036
--	-----------------	------------------	-----------------	------------------	-------------------------------

Akute Nierenschädigung (PT, SUE)^s

	92 ^b	n. e. 0 (0)	91 ^b	n. e. 5 (5,5)	n. b. 0,015 ^p
--	-----------------	----------------	-----------------	------------------	-----------------------------

allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ

	92 ^b	n. e. 4 (4,3)	91 ^b	n. e. 10 (11,0)	0,30 [0,09; 0,98] 0,046
--	-----------------	------------------	-----------------	--------------------	-------------------------------

Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ

	92 ^b	n. e. 6 (6,5)	91 ^b	n. e. 0 (0)	n. b. 0,038 ^p
--	-----------------	------------------	-----------------	----------------	-----------------------------

Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ

	92 ^b	1,3 [1,15; 1,41] 75 (81,5)	91 ^b	3,0 [1,9; n. b.] 47 (51,6)	1,80 [1,24; 2,6] 0,002 AD = -1,7 Monate
--	-----------------	----------------------------------	-----------------	----------------------------------	--

Lymphopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ

	92 ^b	n. e. 24 (26,1)	91 ^b	n. e. 9 (9,9)	3,14 [1,41; 7,00] 0,005
--	-----------------	--------------------	-----------------	------------------	-------------------------------



Febrile Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ

	92 ^b	n. e. 11 (12,0)	91 ^b	n. e. 21 (23,1)	0,43 [0,20; 0,90] 0,025
--	-----------------	--------------------	-----------------	--------------------	-------------------------------

Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)ⁿ

	92 ^b	n. e. [1,8; n. b.] 46 (50,0)	91 ^b	2,2 [1,2; 2,9] 62 (68,1)	0,60 [0,41; 0,89] 0,011
--	-----------------	------------------------------------	-----------------	--------------------------------	-------------------------------

- a Effekt, KI und p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach bestem Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiviert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3), sofern nicht anders angegeben.
- b Von der Gesamtpopulation sind auch Erwachsene mit T-Zell/Histiozyten-reichem großzelligen B-Zell-Lymphom umfasst, welche nicht Teil der Zulassungspopulation sind (n = 1 Lisocabtagen Maraleucel; n = 4 Induktionstherapie + HDT + autoSZT).
- c Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus Anhang 4J zum Modul 4B.
- d Für die Lymphom-Entität FL3B liegen keine Subgruppenanalysen vor.
- e basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm (Behandlung x Subgruppenmerkmal)
- f Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell
- g Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
- h Da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.
- i Angaben aus dem Anhang zur schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.
- j Zu Studienbeginn liegen jeweils nur für einen geringen Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten Erhebungen vor (etwa 54 %). Zudem steigt der Anteil fehlender Werte im Studienverlauf stark sowie differenziell zwischen den Studienarmen an. Aufgrund von diskrepanten Angaben innerhalb des Dossiers bleibt unklar, aus welchen Gründen bereits zu Studienbeginn ein hoher Anteil fehlender Werte vorliegt. Ohne Kenntnis des Anteils der rein zufällig fehlenden Werte kann nicht beurteilt werden, ob die Ergebnisse grundsätzlich interpretierbar sind. Daher sind die vom pU in Modul 4 B des Dossiers vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten nicht zur Bewertung geeignet.
- k Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.
- l Operationalisiert über SUEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS). Die Operationalisierung als schwere UEs ist für diesen Endpunkt wegen Abweichung von der Schweregradeinteilung nach CTCAE-Kriterien und damit einhergehenden diskrepanten Ergebnissen zu SUEs nicht verwertbar.
- m operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Nervensystems
- n operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
- o Effekt: Mantel-Haenszel-Methode; 95 %-KI und p-Wert: Normalverteilungsapproximation; stratifiziert nach bestem Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie (refraktär [SD, PD, PR oder CR mit Rezidiv < 3 Monate] vs. rezidiviert [CR mit Rezidiv ≥ 3 und < 12 Monate]) und sAAIPI (0 oder 1 vs. 2 oder 3).
- p p-Wert basierend auf Log-Rank-Test
- q Operationalisiert über UEs des PT Zytokin-Freisetzungssyndrom. Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. Für die UEs der übergeordneten SOC Erkrankungen des Immunsystems, die überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 51 (55,4 %) vs. 9 (9,9 %); HR 6,96 [3,41; 14,18]; p < 0,001.
- r Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. Für die SUEs der übergeordneten SOC Erkrankungen des Immunsystems, die überwiegend das PT Zytokin-Freisetzungssyndrom umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 12 (13,0 %) vs. 2 (2,2 %); HR: 5,91 [1,32; 26,48]; p = 0,020.
- s Für diesen Endpunkt liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis sowie das Ergebnis des Log-Rank-Tests vor. Eine Effektschätzung war über das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Cox-Proportional-Hazards-Modell nicht berechenbar. Für die übergeordnete SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege, deren Ereignisse überwiegend das PT Akute Nierenschädigung umfassen (jeweils operationalisiert als SUEs), zeigt sich folgendes Ergebnis: 1 (1,1) vs. 7 (7,7); HR: 0,11 [0,01; 0,88]; p = 0,038.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; autoSZT = autologe Stammzelltransplantation; BOR = bestes Ansprechen; CR = komplettes Ansprechen; CRS = Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACT-LymS = Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FL3B = follikuläres Lymphom Grad 3B; HDT = Hochdosisstherapie; HGBCL = high-grade B-Zell-Lymphom; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NAT = neue antineoplastische Therapie; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Cancer-30; PD = Fortschreitende Erkrankung; PFS = Progressionsfreies Überleben; PMBCL = primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom; PR = Partielles Ansprechen; PT = Preferred Term (bevorzugter Begriff); RR = relatives Risiko; sAAIPI = Sekundärer altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; SD = stabile Erkrankung; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus



- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten zur Mortalität vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten zur Morbidität vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine Daten zur Mortalität vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine Daten zur Morbidität vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine Daten zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
- ca. 835 bis 1 180 Patientinnen und Patienten
- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
- ca. 820 bis 1 150 Patientinnen und Patienten
- b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
- ca. 20 bis 25 Patientinnen und Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Breyanzi (Wirkstoff: Lisocabtagen maraleucl) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/breyanzi-epar-product-information_de.pdf

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Lisocabtagen maraleucl verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des Zytokin-Freisetzungssyndroms und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von einer Dosis Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patientinnen und Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit erklären, die Symptome sofort der behandelnden Ärztin beziehungsweise dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Lisocabtagen maraleucl in der Nähe der Behandlungseinrichtung zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen.

Lisocabtagen maraleucl muss in einer qualifizierten Behandlungseinrichtung angewendet werden. Für die Anwendung von Lisocabtagen maraleucl im Anwendungsgebiet großzelliges B-Zell-Lymphom sowie follikuläres Lymphom (FL) gelten die Maßnahmen zur Qualitätssicherung gemäß ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie. Näheres regelt die Anlage I CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisocabtagen maraleucl	345 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	744,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie	
Induktionschemotherapien	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € – 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cisplatin	228,06 € – 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € – 9 836,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 bis 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 313,20 € – 10 630,84 €
Ifosfamid	671,48 € – 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € – 822,60 € (2 Zyklen) – 949,95 € – 1 233,90 € (3 Zyklen)
Etoposid	459,30 € – 688,95 €



R-ICE	10 077,28 € – 10 266,58 € (2 Zyklen) – 13 276,96 € – 13 560,91 € (3 Zyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	105,00 € – 433,37 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 315,42 € – 10 630,84 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cytarabin	575,52 € – 863,28 €
Cisplatin	285,96 € – 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € – 12 002,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	
Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	38 863,86 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 185,83 € – 48 700,04 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	48 941,14 € – 49 130,44 € (2 Zyklen R-ICE) – 52 140,82 € – 52 424,77 € (3 Zyklen R-ICE)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	105,00 € – 433,37 €
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	45 085,05 € – 50 866,51 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie	
Induktionschemotherapien	
R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen	
Rituximab	5 315,42 € – 8 313,20 €
Gemcitabin	734,20 € – 1 101,30 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cisplatin	228,06 € – 342,09 €
R-GDP	6 321,97 € – 9 836,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 bis 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	8 313,20 € – 10 630,84 €
Ifosfamid	671,48 € – 1 007,22 €
Carboplatin	633,30 € – 822,60 € (2 Zyklen) – 949,95 € – 1 233,90 € (3 Zyklen)



Etoposid	459,30 € – 688,95 €
R-ICE	10 077,28 € – 10 266,58 € (2 Zyklen) – 13 276,96 € – 13 560,91 € (3 Zyklen)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	105,00 € – 433,37 €
R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn	
Rituximab	5 315,42 € – 10 630,84 €
Dexamethason	44,29 € – 79,59 €
Cytarabin	575,52 € – 863,28 €
Cisplatin	285,96 € – 428,94 €
R-DHAP	6 221,19 € – 12 002,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
Hochdosismchemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	
Hochdosismchemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	57 563,63 €
Gesamt	
R-GDP-Induktionschemotherapie + Hochdosismchemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 885,60 € – 67 399,81 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €
R-ICE-Induktionschemotherapie + Hochdosismchemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	67 640,91 € – 67 830,21 € (2 Zyklen R-ICE) – 70 840,59 € – 71 124,54 € (3 Zyklen R-ICE)
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	105,00 € – 433,37 €
R-DHAP-Induktionschemotherapie + Hochdosismchemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation	63 784,82 € – 69 566,28 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	143,16 € – 192,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisocabtagen maraleucel – Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosismchemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie



Induktionschemotherapien

R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 bis 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € – 324 €

R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

Induktionschemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionschemotherapie

Induktionschemotherapien

R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €



R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid); 2 bis 3 Zyklen inklusive Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €
Etoposid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	6,0 – 9,0	600 € – 900 €
Mesna	Zuschlag für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2	4,0 – 6,0	216 € – 324 €

R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin); 2 bis 3 Zyklen inklusive optionale Einmalgabe von Rituximab vor Therapiebeginn

Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	2,0 – 4,0	200 € – 400 €
Cytarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	4,0 – 6,0	400 € – 600 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	1	2,0 – 3,0	200 € – 300 €

- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	744,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab	
Polatuzumab Vedotin	61 470,36 €
Bendamustin	6 023,10 €
Rituximab	15 946,26 €
Gesamt	83 439,72 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	62,65 € – 62,98 €
Tafasitamab + Lenalidomid	
Tafasitamab	97 585,95 €
Lenalidomid	427,76 €
Gesamt	98 013,71 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. November 2023)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisocabtagen maraleucel – Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab					
Polatuzumab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Bendamustin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	2	12,0	1 200 €
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,0	600 €
Tafasitamab + Lenalidomid					
Tafasitamab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	Zyklus 1: 5 Zyklus 2 und 3: 4 ab Zyklus 4: 2	33,0	3 300 €

- b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lisocabtagen maraleucel	345 000,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Kosten	744,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Pembrolizumab Monotherapie	
Pembrolizumab	93 515,26 €
Nivolumab + Brentuximab Vedotin	
Nivolumab	48 690,42 €
Brentuximab Vedotin	159 283,60 €
Gesamt	207 974,02 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. November 2023)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lisocabtagen maraleucel – Lymphozytendepletion					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Fludarabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	100 €	3	3,0	300 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab Monotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Nivolumab + Brentuximab Vedotin					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von zwölf Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. November 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. November 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Mai 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Oktober 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lisocabtagen maraleucel
- **Handelsname:** Breyanzi
- **Therapeutisches Gebiet:** B-Zell-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-06-01-D-951)

Modul 1

(PDF 435,13 kB)

Modul 2

(PDF 897,43 kB)

Modul 3B

(PDF 1,21 MB)

Modul 4B

(PDF 12,41 MB)

Modul 4B Anhang 4J

(PDF 2,92 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/>

01.09.2023 - Seite 1 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi)

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-Chemioimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

- Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie

b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)
- Tafasitamab + Lenalidomid

b2) Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)
- dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison)
- Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B)

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2023 veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/>

01.09.2023 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,46 MB)

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,17 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 121,38 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2023
 - Mündliche Anhörung: 09.10.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.10.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V **Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lisocabtagen maraleucel - 2023-06-01-D-951*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.10.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.10.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Oktober 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.09.2023
Roche Pharma AG	19.09.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.09.2023
Galapagos Biopharma Germany GmbH	21.09.2023
Gilead Sciences GmbH	21.09.2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2023
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	22.09.2023
Ipsen Pharma GmbH	22.09.2023
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V.	22.09.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Dr. Möhlenbrink	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Böhm	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Pedretti	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Land	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Ellinghausen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Martin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Steinbach-Büchert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Hettinger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Herr Poker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Helf	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):						

Herr Prof. Dr. Lenz	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT):						
Herr Prof. Dr. Dreger	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Chapuy	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gilead Sciences GmbH						
Frau Kilic	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Prasad	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Herr Dr. Flach	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Thomsen	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Ipsen Pharma GmbH						
Frau Stiefel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.09.2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) Anwendungsgebiet B: Erwachsene 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. (Vorgangsnummer 2023-06-01-D-951)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Struktur der Stellungnahme</p> <p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) bezieht im Rahmen der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) Stellung zu den folgenden Themen:</p> <p>Teil I: Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <ul style="list-style-type: none">• Präambel, S. 3 <p>Teil II: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <ul style="list-style-type: none">• Anmerkung (1), S. Fehler! Textmarke nicht definiert.: Die adäquate zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Liso-Cel ist Axicabtagen-Ciloleucel• Anmerkung (2), S. Fehler! Textmarke nicht definiert.: Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist patientenrelevant und zeigt statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT in allen Operationalisierungen• Anmerkung (3), S. Fehler! Textmarke nicht definiert.: Ein Zusatznutzen gegenüber Induktion + HDCT + HSCT (der zVT des G-BA für Fragestellung 1) besteht für alle Patient:innen der Studie TRANSFORM, unabhängig vom Alter• Anmerkung (4), S. Fehler! Textmarke nicht definiert.: Das Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Induktion +	<p>Siehe untenstehende Ausführungen zu den spezifischen Aspekten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HDCT + HSCT (der zVT des G-BA für Fragestellung 1) und dessen Wahrscheinlichkeit wurden in der Nutzenbewertung unterschätzt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anmerkung (5), S. Fehler! Textmarke nicht definiert.: Weitere Auswertungen • Anmerkung (6), S. Fehler! Textmarke nicht definiert.: Abschätzung des Anteils der Patient:innen < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre aus Fragestellung 1 <p>Teil III: Stellungnahme zur Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aus Sicht des G-BA in einer Kombinationstherapie mit Liso-Cel eingesetzt werden könnten</p>	
<p>Präambel</p> <p><i>Hintergrund zu Liso-Cel und zum Anwendungsgebiet</i></p> <p>Liso-Cel ist indiziert für die 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 rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [1].</p> <p>DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B (mit der neuen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation [WHO] jetzt follikulär großzelliges B-Zell-Lymphom [FLBL]) gehören laut der Klassifikation der WHO zu den reifzelligen aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) [2-4]. Diese Entitäten des B-Zell-NHL sind schwere, lebensbedrohende</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungen, die aggressiv verlaufen und ohne Behandlung in aller Regel schnell zum Tod führen [5].</p> <p>Der Therapieanspruch beim aggressiven B-Zell-NHL ist kurativ. Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet ist grundsätzlich eine Kuration möglich und das Scheitern des kurativen Therapieansatzes patientenrelevant. Dies wird vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bestätigt (siehe auch Anmerkung (1)).</p> <p>Die therapeutischen Möglichkeiten für Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, waren vor Einführung von Chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapien deutlich begrenzt. Die einzige zuvor verfügbare Therapieoption mit kurativem Potenzial war die Stammzelltransplantation. Diese kommt jedoch für einen signifikanten Anteil der Patient:innen im Anwendungsgebiet nicht in Frage. In diesen Fällen standen den Patient:innen lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Insgesamt wurden bei den Patient:innen im Anwendungsgebiet nur geringe Ansprechraten erzielt und bei einem Großteil der Patient:innen konnte keine Kuration erreicht werden. In aller Regel verstarben die betroffenen Patient:innen an ihrer Erkrankung. Entsprechend bestand im Anwendungsgebiet ein hoher therapeutischer Bedarf an Behandlungsmöglichkeiten mit hoher Wirksamkeit und kurativem Potenzial bei gleichzeitig gut handhabbarem Sicherheitsprofil, die unabhängig von der Eignung der Patient:innen für eine Hochdosistherapie eingesetzt werden können. Mit der Zulassung der CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Liso-Cel für die Zweitlinienbehandlung von Patient:innen, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, konnte die Prognose dieser Patientenpopulation deutlich verbessert und der hohe therapeutische Bedarf adressiert werden. Diese Therapien ermöglichen Patient:innen, die vorher kaum Aussicht auf Heilung ihrer Erkrankung hatten, nun eine substanzielle Heilungschance.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) gibt in der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Bestimmung der zVT an, dass die CAR-T-Zelltherapien in der Behandlung des vorliegenden Anwendungsgebietes den klaren Therapiestandard darstellen [6]. Auch die aktuellen medizinischen Leitlinien, wie z. B. die des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aus dem Juli 2023, empfehlen als Zweitlinientherapie eine Behandlung mit den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Liso-Cel als klaren Therapiestandard für Patient:innen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind [7]. Entsprechend sieht BMS Axicabtagen-Ciloleucel im Rahmen der Nutzenbewertung als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Liso-Cel an.</p> <p>Gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel zeigt sich für Liso-Cel auf Grundlage der vorliegenden Evidenz eine vergleichbare Wirksamkeit mit Vorteilen bei den für die CAR-T-Zelltherapie spezifischen unerwünschten Ereignissen (UE) Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurologische Toxizität.</p>	<p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegenden Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von</p> <p>B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Zudem ist das Nutzenbewertungsverfahren für Axicabtagen-Ciloleucel seit dem 1. Juli 2023 laufend, sodass dessen patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA noch nicht festgestellt worden ist. Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollten.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel</i></p> <p>Die pivotale Liso-Cel-Studie TRANSFORM wurde von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als Hauptstudie und maßgebliche Evidenz für die Zulassung für alle Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet von Liso-Cel anerkannt.</p>	<p>Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die Patientengruppe mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mithilfe der Studie TRANSFORM wurde im vorgelegten Dossier der Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel abgeleitet. Die Grundlage dafür stellte die Evidenz aus einem adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher, unter Verwendung der Studien TRANSFORM und ZUMA-7 (pivotale Studie von Axicabtagen-Ciloleucel), sowie einer anchored und unanchored matching adjusted indirect comparison (MAIC)-Analyse dieser beiden Studien dar.</p> <p>Darüber hinaus enthält die Studie TRANSFORM einen direkten Vergleich zum Therapiestandard vor Einführung der CAR-T Zelltherapien für die entsprechende Patientenpopulation. Anhand der Ergebnisse dieses direkten Vergleichs wurde der Zusatznutzen von Liso-Cel zusätzlich gegenüber einer Salvage-Chemotherapie, gefolgt von einer Hochdosischemotherapie [HDCT] und einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation [HSCT] (nachfolgend als Induktion + HDCT + HSCT bezeichnet) abgeleitet.</p> <p>BMS stellt an dieser Stelle erneut klar, dass aus Sicht von BMS die zVT für Liso-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet Axicabtagen-Ciloleucel darstellt und leitet deshalb den Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ab. Aufgrund der Festlegung von konventionellen Therapien (u. a. Induktion + HDCT + HSCT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Jahr 2021 als zVT für Liso-Cel und der direktvergleichenden pivotalen Studie TRANSFORM, leitet BMS im vorgelegten Dossier den Zusatznutzen von Liso-Cel zusätzlich gegenüber Induktion + HDCT + HSCT ab.</p>	<p>Es wird auf die oben stehenden Ausführungen bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.</p> <p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da Axicabtagen-Ciloleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Die Studiendaten der Phase III-Studie TRANSFORM werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel bei Erwachsenen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse der Zulassungsstudie TRANSFORM</p> <p>Die hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel werden in der Zulassungsstudie TRANSFORM deutlich. In dieser Studie konnte eine deutliche Überlegenheit von Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT im patientenrelevanten Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) gezeigt werden. Das EFS wurde dabei anhand der Ereignisse Tod, fortschreitende Erkrankung (progressive disease, PD), Ausbleiben des Ansprechens und Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (NAT) definiert. Diese Einzelkomponenten des Endpunkts EFS bilden das Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend sicher ab. Das EFS ist daher im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und von zentraler Bedeutung. Es ist als primärer Endpunkt verzerrungsfrei messbar und erlaubt eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Liso-Cel. Das Risiko eines EFS-Ereignisses – und damit des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes – kann durch Liso-Cel im Vergleich zu Induktion + HDCT + HSCT statistisch signifikant um ca. 64 % und damit erheblich reduziert werden (HR: 0,356 [95-%KI: 0,243; 0,522], $p < 0,0001$). Ebenso bestehen auch für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Ansprechen erhebliche Vorteile zugunsten von Liso-Cel (siehe Modul 4B des Nutzenbewertungsdossiers zu Liso-Cel).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die in der Studie TRANSFORM gezeigte verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu Induktion + HDCT + HSCT geht dabei nicht mit höheren Gesamtraten von schweren UE (HR: 1,172 [95%-KI: 0,856; 1,606], p = 0,3216) oder schwerwiegenden UE (SUE) (HR: 0,890 [95%-KI: 0,582; 1,364], p = 0,5936) einher. Wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung angeführt, bestehen für Liso-Cel in spezifischen UE (z. B. bei diversen gastrointestinalen Erkrankungen, Beschwerden am Verabreichungsort und akuten Nierenschädigungen) Vorteile gegenüber Induktion + HDCT + HSCT. Nachteile von Liso-Cel in spezifischen UE wie der schweren Lymphopenie oder schweren Neutropenie führten nicht zu Nachteilen in den schweren Infektionen und stellen damit die insgesamt gute Verträglichkeit von Liso-Cel nicht in Frage.</p> <p>Auch im Hinblick auf das Auftreten von UE von speziellem Interesse (UESI) zeigte sich für Liso-Cel insgesamt ein gut handhabbares Sicherheitsprofil. Das schwerwiegende und schwere Zytokin-Freisetzungsyndrom trat in der Studie TRANSFORM im Liso-Cel-Arm lediglich bei 13,0 % bzw. 1,1 % der Patient:innen auf und war nicht dauerhaft, also reversibel und allgemein gut handhabbar. Zudem wurde bei Liso-Cel keine vermehrte Neurologische Toxizität unabhängig vom Schweregrad beobachtet.</p> <p>Insgesamt weist Liso-Cel ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares, bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil auf. Charakteristische Nebenwirkungen einer CAR-T-Zelltherapie treten zwar auf, sind jedoch überwiegend reversibel, gut handhabbar und nicht dauerhaft.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie TRANSFORM zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel, welcher als eine deutliche Verbesserung gewertet wird. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 und FACT-LymS) und dem Gesundheitszustand (erhoben</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Liso-Cel, wobei die Vorteile überwiegen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass maßgeblich aufgrund des deutlich positiven Effektes hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Liso-Cel in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vorliegt.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich dennoch Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Alter.</p> <p>Limitationen ergeben sich zudem daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel</i></p> <p>Aus Sicht von BMS ist die zVT für Liso-Cel die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel. Axicabtagen-Ciloleucel ist seit Oktober 2022 im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen [8]. Die CAR-T-Zelltherapie stellt den klaren Therapiestandard im gesamten Anwendungsgebiet von Liso-Cel dar, was die DGHO in ihrer schriftlichen Beteiligung als wissenschaftlich-medizinische Fachgesellschaft zur Bestimmung der zVT ebenfalls betont [6]. Diese Auffassung findet sich auch in der aktuellsten Leitlinie im vorliegenden Anwendungsgebiet (NCCN Leitlinie aus dem Juli 2023) wieder [7]. Im vorgelegten Dossier leitete BMS daher den Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel anhand eines indirekten Vergleichs ab.</p>	<p>Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus diesem indirekten Vergleich zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel. Es kann somit von einer vergleichbaren Effektivität der beiden CAR-T-Zelltherapien hinsichtlich des Gesamtüberlebens ausgegangen werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Patient:innen im Kontrollarm der Studie TRANSFORM die Möglichkeit hatten bei fehlendem Ansprechen (kein Komplettes Ansprechen [Complete Response, CR] oder partielles Ansprechen [Partial Response, PR] bis Woche 9 nach Randomisierung), im Falle eines Fortschreitens der Erkrankung zu einem beliebigen Zeitpunkt oder wenn eine NAT aus Wirksamkeitsgründen ab 18 Wochen nach der Randomisierung erforderlich war, in den Interventionsarm zu wechseln (Crossover). Insgesamt wechselten in der Studie TRANSFORM 66,3 % der Patient:innen des Kontrollarms zu Liso-Cel. In der Studie ZUMA-7 bestand anstelle eines Crossovers die Möglichkeit der Behandlung mit kommerziell erhältlichen CAR-T-Zelltherapien nach Scheitern der Behandlung (Progression oder fehlendes Ansprechen) im Kontrollarm der Studie. Insgesamt erhielten 56 % der Patient:innen der ZUMA-7 Studienpopulation des Kontrollarms eine CAR-T-Zelltherapie [9].</p> <p>Die Morbidität wurde im indirekten Vergleich von Liso-Cel (TRANSFORM) und Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-7) anhand der Endpunkte EFS, PFS, Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens verglichen. Der Vergleich zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel bei diesen Endpunkten ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede, was auf eine ähnliche Wirksamkeit hindeutet.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei vergleichbarer Wirksamkeit der beiden CAR-T-Zelltherapien zeigen sich im indirekten Vergleich Vorteile von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel in der Verträglichkeit. Die Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE sind sich zwar ähnlich, allerdings treten für CAR-T-Zelltherapien charakteristische UESI unter Anwendung von Liso-Cel deutlich seltener auf als unter Axicabtagen-Ciloleucel. Im indirekten Vergleich der beiden CAR-T-Zelltherapien liegen statistisch signifikante Vorteile für Liso-Cel für die UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurologische Toxizität vor: Das Risiko für das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (jeglichen Schweregrades) (OR: 0,09 [95-%-KI: 0,04; 0,18], $p < 0,0001$), sowie eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (OR: 0,09 [95-%-KI: 0,01; 0,75], $p = 0,0257$) wird bei der Behandlung mit Liso-Cel statistisch signifikant jeweils um 91 % reduziert. Ebenso reduziert die Therapie mit Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel das Risiko für das Auftreten von jeglicher, schwerer und schwerwiegender Neurologischer Toxizität statistisch signifikant um 66,5 %, 95,8 % bzw. 97,1 % (RR: 0,335 [95-%-KI: 0,225; 0,498], $p < 0,0001$; RR: 0,042 [95-%-KI: 0,005; 0,358], $p = 0,0038$; RR: 0,029 [95-%-KI: 0,003; 0,298], $p = 0,0028$).</p> <p>Fazit</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Liso-Cel umfasst erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Diese Patient:innen haben eine sehr schlechte Prognose und versterben in aller Regel an ihrer Erkrankung [10]. Frühere therapeutische Möglichkeiten vor Einführung der CAR-T-Zelltherapien für dieses Patientenkollektiv waren begrenzt und Patient:innen sprachen zumeist nur unzureichend auf die</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungen an [11]. Liso-Cel stellt demnach als CAR-T-Zelltherapie mit seiner hohen Wirksamkeit und gutem Sicherheitsprofil eine besonders relevante Therapieoption dar, die dazu beiträgt den hohen, zum Teil bisher nicht gedeckten therapeutischen Bedarf für eine breite Patientenpopulation zu decken. Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte – ein verbessertes Sicherheitsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel – einer klinisch relevanten Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Aus diesem Grund lässt sich auf Basis der vorliegenden Evidenz für die Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Gesamtschau ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ableiten.</p>	<p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da Axicabtagen-Ciloleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>
<p>Zusätzlicher indirekter Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel</p> <p>Basierend auf den unlängst veröffentlichten Ergebnissen der primären Analyse des Gesamtüberlebens der Studie ZUMA-7 wurde ein zusätzlicher indirekter Vergleich zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel durchgeführt [12]. Analog zum eingereichten Dossier wurden die wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet [13].</p> <p>Wirksamkeit</p> <p>Für das Gesamtüberleben weist der indirekte Vergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel aus (HR: 0,992 [95%-KI: 0,558; 1,762], p = 0,9775). Die vergleichbare Wirksamkeit von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel, die bereits im Rahmen des vorgelegten Dossiers deutlich wurde, wird demnach bestätigt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit den neuen OS-Ergebnissen der Studie ZUMA-7 wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben präsentiert, die den entsprechenden Effektschätzer für das Auftreten von Behandlungswechseln (Crossover) unter Verwendung eines Rank-preserving structural failure time-(RPSFT)-Models adjustierte. Eine gleiche Analyse war für die Studie TRANSFORM präspezifiziert. Somit konnte das Gesamtüberleben nach Adjustierung mit einem RPSFT-Model zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel verglichen werden. Es zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Vorteil von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel im Gesamtüberleben (HR: 0,457 [95-%-KI: 0,223; 0,940], p = 0,0332). Dieser Vergleich weist allerdings methodische Limitationen auf, da ein Vergleich der in die Berechnung einfließenden Faktoren und die Überprüfung zugrundeliegender Annahmen aufgrund fehlender publizierter Angaben nicht möglich war.</p> <p>Insgesamt konnten die bereits im Dossier dargestellten Ausführungen zur Wirksamkeit mit dem zusätzlichen indirekten Vergleich bestätigt werden. Für den Endpunkt EFS, der als Abbildung des Scheiterns der potenziellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und daher von zentraler Bedeutung ist, zeigten sich die CAR-T-Zelltherapien im adjustierten indirekten Vergleich ähnlich wirksam (HR: 0,831 [95-%-KI: 0,508; 1,358], p = 0,4600). Ebenso bestätigte sich die vergleichbare Wirksamkeit von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel in den Ergebnissen zum PFS (HR: 0,784 [95-%-KI: 0,469; 1,311], p = 0,3541), Gesamtansprechen (RR: 1,073 [95-%-KI: 0,815; 1,411], p = 0,6167) und der Rate des kompletten Ansprechens (RR: 0,847 [95-%-KI: 0,595; 1,207], p = 0,3593).</p> <p>Verträglichkeit</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel sind bei Betrachtung der Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE weiterhin ähnlich gut verträglich. Die Anzahl der Patient:innen mit schweren UE blieb im neuen Datenschnitt der Studie ZUMA-7 unverändert. Bei den SUE ergaben sich weiterhin keine signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel (RR: 0,804 [95%-KI: 0,558; 1,157], $p = 0,2396$). Bei der Betrachtung schwerer Infektionen weisen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel ebenfalls vergleichbare Ergebnisse auf, wie bereits im Dossier dargestellt (RR: 0,527 [95%-KI: 0,231; 1,199] $p = 0,1266$).</p> <p>Die für CAR-T-Zelltherapien charakteristischen UE Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurologische Toxizität treten unter Liso-Cel weiterhin signifikant seltener auf als unter Axicabtagen-Ciloleucel. Im indirekten Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für Liso-Cel beim Zytokin-Freisetzungssyndrom und bei der Neurologischen Toxizität ermittelt werden. Beim Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde der Schweregrad in beiden Studien auf Grundlage der Lee-Kriterien beurteilt, einer Standardmethode für die Einstufung und Beurteilung von Zytokin-Freisetzungssyndromen in klinischen Studien mit CAR-T-Zellen [14].</p> <p>Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist ein UE, welches kurz nach der Infusion einer CAR-T-Zelltherapie auftritt. Erwartungsgemäß änderte sich somit die Anzahl der betroffenen Patient:innen, die ein Zytokin-Freisetzungssyndrom erlitten haben, mit dem neuen Datenschnitt der Studie ZUMA-7 nicht. Die Aussage des Dokuments, dass das Risiko für das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (jeglichen Schweregrades) (OR: 0,09 [95%-KI: 0,04; 0,18], $p < 0,0001$), sowie eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (OR: 0,09 [95%-KI: 0,01; 0,75],</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>p = 0,0257) mit Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel statistisch signifikant jeweils um 91 % reduziert werden kann, bleibt somit unverändert.</p> <p>Es wurden neue Daten zu dem UESI Neurologische Toxizität jeglicher und schwerer (CTCAE-Grad ≥ 3) Schweregrade der Studie ZUMA-7 veröffentlicht. Im indirekten Vergleich bestätigt sich der im Dossier bereits dargestellte Vorteil von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel. Hinsichtlich jeglicher Neurologischer Toxizität reduziert Liso-Cel das Risiko um 66,8 % (RR: 0,332 [95%-KI: 0,223; 0,493], $p < 0,0001$) und hinsichtlich schwerer Neurologischer Toxizität sogar um 95,8 % (RR: 0,042 [95%-KI: 0,005; 0,358] $p = 0,0038$).</p> <p>Im indirekten Vergleich der Studie TRANSFORM mit dem neuen Datenschnitt der Studie ZUMA-7 bestätigen sich in der Gesamtschau somit die signifikanten Vorteile von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel hinsichtlich der Reduktion der CAR-T-Zell-spezifischen Nebenwirkungen Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurologische Toxizität.</p> <p>Fazit zum Zusatznutzen</p> <p>Für den im Dossier dargestellten indirekten Vergleich von Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel wurden ergänzende Analysen vorgelegt, die die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der primären Analyse des Gesamtüberlebens der Studie ZUMA-7 berücksichtigen. Das Ergebnis des ergänzenden indirekten Vergleichs stützt die bereits im eingereichten Dossier dargestellten Ergebnisse. Insgesamt sprechen die beobachteten Effekte in den Wirksamkeits- und Verträglichkeitsendpunkten für ein verbessertes Sicherheitsprofil von Liso-Cel gegenüber der zVT Axicabtagen-Ciloleucel bei vergleichbarer</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirksamkeit. Dies begründet eine klinisch bedeutsame Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. In der Gesamtschau besteht daher für alle Patient:innen im Anwendungsgebiet ein Hinweis für einen Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel, der allerdings in seinem Ausmaß nicht zu quantifizieren ist.</p>	<p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da Axicabtagen-Ciloleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p> <p>Die Studiendaten der Phase III-Studie TRANSFORM werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel bei Erwachsenen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, herangezogen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass maßgeblich aufgrund des deutlich positiven Effektes hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Liso-Cel in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vorliegt.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich dennoch Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Alter.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Limitationen ergeben sich zudem daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.74	<p>Anmerkung (1): <u>Die adäquate zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Liso-Cel ist Axicabtagen-Ciloleucel</u></p> <p>Der G-BA bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Liso-Cel für drei Fragestellungen:</p> <p><u>Fragestellung 1:</u> Erwachsene mit DLBCL, HGBl, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zVT: Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p><u>Fragestellung 2:</u> 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 bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ○ Pola-BR (Polatuzumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab) ○ Tafasitamab + Lenalidomid <p><u>Fragestellung 3:</u> 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 bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • zVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> ○ CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) ○ dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) ○ Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B) <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Abweichend von der Benennung der zVT durch den G-BA betrachtet BMS Axicabtagen-Ciloleucel als zVT für das gesamte vorliegende Anwendungsgebiet von Liso-Cel. Die CAR-T-Zelltherapien stellen den klaren Therapiestandard im gesamten Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, dar. Diese Auffassung wird auch von der DGHO in der schriftlichen Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Bestimmung der zVT geteilt [6].</p> <p>Die Entscheidung für eine CAR-T-Zelltherapie erfolgt unabhängig von der Eignung der Patient:innen für eine Hochdosistherapie (als notwendige Voraussetzung aus Fragestellung 1). Daher ist eine</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>generelle Einteilung der Patientenpopulation nach Eignung für eine HDCT bzw. HSCT im Hinblick auf die CAR-T-Zelltherapie im klinischen Alltag nicht sachgerecht. Dieser beschriebene Sachverhalt spiegelt sich auch in einschlägigen Leitlinien wider, wie z. B. in der des NCCN. In dieser Leitlinie wird im Anwendungsgebiet von Liso-Cel gänzlich auf die Eignung für eine Hochdosistherapie bzw. HSCT verzichtet und die CAR-T-Zelltherapien Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel als klarer Therapiestandard im gesamten vorliegenden Anwendungsgebiet beschrieben [7]. In der deutschen S3-Leitlinie führt die AWMF aus, dass aufgrund des weniger belastenden Nebenwirkungsprofils der CAR-T-Zelltherapien im Vergleich zur HSCT eine Aufteilung der Patient:innen nach Hochdosisfähigkeit nicht mehr zielführend sei und zudem auch keine validierte Methode existiert, um die Eignung für eine HDCT festzustellen [15]. Dem schließt sich auch die DGHO in der schriftlichen Beteiligung der Fachgesellschaften zur Bestimmung der zVT an und benennt die CAR-T-Zelltherapien als klaren Behandlungsstandard, sowohl für Patient:innen, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen (Fragestellung 1) als auch für Patient:innen, die nicht für eine Hochdosistherapie in Frage kommen (Fragestellung 2 und 3) [6].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Liso-Cel:</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erwachsene mit DLBCL, HGCL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zVT: Axicabtagen-Ciloleucel 	<p>Aus den evidenzbasierten Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinien^{1,2,3} geht grundsätzlich hervor, dass sich die Therapie der rezidivierten oder refraktären Patientinnen und Patienten mit HGCL und FL3B, sowie mit PMBCL bei Eignung für eine Hochdosistherapie, an der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL orientiert. Für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL, welche sich nicht für eine Hochdosistherapie eignen, werden in den vorliegenden Leitlinien zum DLBCL abweichende Therapieoptionen empfohlen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL, HGCL, PMBCL und FL3B, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms</p>

¹ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52).

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Onkologie³ unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.</p> <p>Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium „Hochdosisfähigkeit“ für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.</p> <p>Unter Einbeziehung der spezifischen Therapieempfehlungen für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten ergeben sich folgende Patientengruppen:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage</u></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegenden Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Zudem ist das Nutzenbewertungsverfahren für Axicabtagen-Ciloleucel seit dem 1. Juli 2023 laufend, sodass dessen patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA noch nicht festgestellt worden ist. Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollten.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosisfähigen Erwachsenen mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, FL3B und PMBCL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung⁴ eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p>

⁴ Stand 18. Oktober 2023

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktions-Chemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinie wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.^{5,6} Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.⁷ Rituximab ist in</p>

⁵ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

⁶ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6.

⁷ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar⁵. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel ist es geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, außer Betracht zu lassen. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE <i>oder</i> R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer <i>oder</i> allogener</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>b1) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Die vorliegende Patientengruppe umfasst nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B. Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL und FL3B entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.</p> <p>In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien^{3,5} werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive Immunchemotherapieprotokolle, beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als weitere zugelassene Therapieoption kommt seit Oktober 2022 die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBCL in Betracht. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Zweitlinienbehandlung bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität ist seit dem 1. Juli 2023 laufend. Gemäß den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen CAR-T-Zellen auch für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption dar. In der deutschen S3-Leitlinie ist jedoch bezogen auf die Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten keine Empfehlung für den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel enthalten. Darüber hinaus wird auf die obigen Ausführungen zu Patientengruppe a) verwiesen, nach denen es für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten ist, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen. Axicabtagen-Ciloleucel wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass die Therapieoptionen Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten sowie ggf. der Vortherapie und dem weiteren Therapieverlauf als gleichermaßen geeignet erachtet werden können. Daher wird in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B bestimmt.</p> <p>Hierbei ist anzumerken, dass das HGBCL erst mit der WHO-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wird.⁸ Vor dieser Aktualisierung wurden HGBCL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBCL in Betracht zu ziehen.</p> <p>Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sind für die Behandlung des FL3B nicht zugelassen. Das FL3B ist eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugeordnet wird. Die Evidenz zu konkreten Behandlungsoptionen für das FL3B ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien finden sich keine Therapieoptionen, die spezifisch für das FL3B benannt werden, sondern es wird einhellig empfohlen, dass das FL3B analog dem DLBCL behandelt werden soll.^{3,5} Die klinischen Stellungnehmer verweisen im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen auf den Einsatz DLBCL-typischer Therapieregime, insbesondere Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid.</p>

⁸ Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022)

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die vorliegende Behandlungssituation sind neben dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel keine weiteren Wirkstoffe explizit für das FL3B zugelassen. Rituximab als Monotherapie ist allgemein für die Behandlung des folliculären Lymphoms im Stadium III-IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie zugelassen. Entsprechend der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sind jedoch CD20-Antikörper-Monotherapien bei aggressiven B-Zell-Lymphomen wie dem FL3B wirkungslos und stellen keinen Therapiestandard dar. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, allgemein für das Non-Hodgkin-Lymphom zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des FL3B und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität .</p> <p>Auf Basis der einhelligen Empfehlungen aus den vorliegenden Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist festzustellen, dass für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL3B die zulassungsüberschreitende Anwendung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nach dem</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidierten oder refraktären FL3B ist es daher sachgerecht, Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim FL3B als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>b2) <u>Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die Behandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten mit PMBCL nach einer Erstlinientherapie keine Wirkstoffe explizit zugelassen.</p> <p>Aus der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass das Therapieversagen beim PMBCL fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auftritt, sodass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine refraktäre Erkrankung aufweist. Die vorliegenden Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patienten mit refraktärem PMBCL auf die Erstlinientherapie den Einsatz eines PD-1 Inhibitors ggf. in Kombination mit Brentuximab Vedotin.^{3,5} Diese Empfehlungen fußen auf einarmigen Studien zu Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach mind. 2 Vortherapien.^{9,10,11} Die vorliegenden Leitlinienempfehlungen der S3-Leitlinie stellen einen Expertenkonsens (starker Konsens) dar und decken sich mit den Empfehlungen der amerikanischen NCCN-Leitlinie, der schriftlichen Äußerung der DGHO sowie der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren. Es ergibt sich daher einhellig, dass der Einsatz von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin für die vorliegende Patientengruppe als derzeitiger Therapiestandard anzusehen ist. Pembrolizumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Brentuximab sind jedoch für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL, welches innerhalb von 12 Monaten nach</p>

⁹ Armand P et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299. doi: 10.1200/JCO.19.01389. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31609651; PMCID: PMC6881098.

¹⁰ Zinzani PL et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2017 Jul 20;130(3):267-270. doi: 10.1182/blood-2016-12-758383. Epub 2017 May 10. PMID: 28490569; PMCID: PMC5766837.

¹¹ Zinzani PL et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3081-3089. doi: 10.1200/JCO.19.01492. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31398081; PMCID: PMC6864847.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Beendigung der Erstlinientherapie rezidiert oder auf diese refraktär ist, nicht zugelassen.</p> <p>Die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) sind entsprechend der generischen Zulassung der Einzelwirkstoffe für das Non-Hodgkin-Lymphom auch für Patientinnen und Patienten mit PMBCL verfügbar. CEOP und dosisadjustiertes EPOCH werden jedoch in der amerikanischen Leitlinie der NCCN⁵ nur nachrangig als weitere mögliche Therapieregime insbesondere für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL genannt. Aus den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ergibt sich, dass CEOP und dosisadjustiertes EPOCH nicht als Therapiestandard für die Behandlung des rezidierten oder refraktären PMBCL bei nicht Hochdosisfähigen Patientinnen und Patienten anzusehen sind.^{3,5} Zudem kommen gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die genannten Kombinationstherapien im Versorgungsalltag in der Regel nicht infrage, weil die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits in der CHOP-basierten Standardtherapie in der Erstlinie eingesetzt werden und bei CHOP-refraktären Patientinnen und Patienten keine Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bzw. der Wirkstoffkombinationen zu erwarten ist. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>den Therapieempfehlungen für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Beim PMBCL handelt es sich um eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche etwa 2-4 % aller Non-Hodgkin-Lymphome ausmacht. Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie ergibt sich zudem nur eine geringe Anzahl primär refraktärer oder rezidivierter Patientinnen und Patienten. Entsprechend ist die Evidenz zu den Therapieempfehlungen äußerst limitiert. Es ist jedoch auf Basis der einhelligen Empfehlungen vorliegender Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL die zulassungsüberschreitende Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidivierten oder refraktären PMBCL ist es daher sachgerecht, Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim PMBCL als</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Daher wird in der Gesamtschau für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit PMBCL Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
I.51 ff	<p>Anmerkung (2): <u>Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist patientenrelevant und zeigt statistisch signifikante Vorteile für Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT in allen Operationalisierungen</u></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>I.51: „Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. [...]. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie TRANSFORM, dem kombinierten Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS), erfasst wurden.“</p> <p>I.52: „Um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes umfassend abzubilden, müsste im EFS auch das Nichterreichen eines CR zu Woche 18 als eigenständiges qualifizierendes Ereignis erfasst</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>werden, zusätzlich zu den anderen bereits eingehenden Ereignissen.“</i></p> <p><i>I.53: „Das EFS wird trotz dieser Unsicherheit näherungsweise als Endpunkt zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes herangezogen.“</i></p> <p><i>I.53: „Um die bestehende Unsicherheit bezüglich des Nichterreichens eines CR zu Woche 18 zu adressieren, wurde für die Ereignisrate eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der das Vorliegen einer PR als bestes Ansprechen zu Woche 18 zusätzlich als Ereignis für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes gewertet wurde. Das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse [...] wird bei der Bewertung für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes berücksichtigt. Hierzu ist anzumerken, dass dieser Analyse die Annahme zugrunde liegt, dass bei keinem der zusätzlich berücksichtigten Patientinnen und Patienten nachfolgend ein Progress innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie auftrat. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dies mindestens für einen Teil der Patientinnen und Patienten mit PR als bestes Ansprechen zu Woche 18 zutrifft, und dass solche Patientinnen und Patienten in der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt mehrfach als Ereignis gezählt wurden.“</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das Nichterreichen einer Remission oder das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter Remission stellt nach Auffassung des IQWiG im vorliegenden Anwendungsgebiet das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes dar und wird daher als patientenrelevantes Ereignis eingestuft. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wurde von BMS im Dossier als EFS operationalisiert und dargestellt. Das EFS ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant und daher von zentraler Bedeutung. Es ist als primärer Endpunkt verzerrungsfrei messbar und erlaubt eine Quantifizierung des Zusatznutzens von Liso-Cel.</p> <p>BMS möchte auf die Operationalisierung des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes eingehen sowie weitere Auswertungen vorlegen, um die vorliegende Datensituation zu erweitern.</p> <p><i>Operationalisierung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes als EFS und Ereignisrate (binäre Analyse des EFS)</i></p> <p>Der Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes kann als EFS und Ereignisrate (binäre Analyse des EFS) ausgewertet werden. Beide Auswertungen belegen statistisch signifikante Vorteile für Liso-Cel.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt EFS ist in der Studie TRANSFORM ein zusammengesetzter Endpunkt, der die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden patientenrelevanten Ereignisse (je nachdem, was zuerst eintritt) beschreibt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod beliebiger Ursache • PD • Ausbleiben des CR oder PR wird nicht erreicht bis Woche 9 nach der Randomisierung • Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken <p>Das EFS in der beschriebenen Operationalisierung ist der präspezifizierte primäre Endpunkt der Studie TRANSFORM. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird der Endpunkt herangezogen, um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes zu beurteilen. In Bezug auf die betrachteten Ereignisse des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes weist das IQWiG in der Dossierbewertung darauf hin, dass auch das Nichterreichen einer CR in Woche 18 als eigenständiges qualifizierendes Ereignis für diesen Endpunkt erfasst werden sollte. Näherungsweise wurde dies vom IQWiG berechnet, indem zu den in der Studie TRANSFORM präspezifizierten EFS-Ereignissen Patient:innen hinzugefügt wurden, die in Woche 18 ein PR als bestes Ansprechen aufwiesen. Bei dieser Betrachtung ist, wie</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch vom IQWiG angemerkt, nicht auszuschließen, dass Patient:innen mehrfach in die Auswertung eingehen.</p> <p>Um die bei der Analyse des IQWiG verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Mehrfachzählung von Patient:innen zu adressieren, stellt BMS mit der Stellungnahme weitere Auswertungen zur Verfügung. Diese Auswertungen dienen als Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Anders als in der Studie TRANSFORM präspezifiziert, umfassen die Sensitivitätsanalysen folgende Einzelereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none">• Tod beliebiger Ursache• PD• Ausbleiben des Ansprechens (CR oder PR wird nicht erreicht) bis Woche 9 nach der Randomisierung• <u>Ausbleiben eines CR bis Woche 18 nach der Randomisierung</u>• Beginn einer NAT aufgrund von Wirksamkeitsbedenken <p>Weitere Auswertungen zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes</p> <p>Nachfolgend berücksichtigt BMS die Anmerkungen des IQWiG zur Operationalisierung des Endpunktes Scheitern des kurativen Therapieansatzes durch Sensitivitätsanalysen, bei denen das</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)													
	<p>Vorliegen einer PR als bestes Ansprechen zu Woche 18 zusätzlich als qualifizierendes Ereignis gewertet wurde. Es werden im Folgenden sowohl Sensitivitätsanalysen für das EFS als auch die Ereignisrate dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Sensitivitätsanalyse zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes</p> <table border="1" data-bbox="291 762 1151 1123"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Sensitivitätsanalyse zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes</th> <th colspan="2">Liso-Cel</th> <th colspan="2">Induktion + HDCT + HSCT</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>N</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>92</td> <td>50</td> <td>92</td> <td>76</td> </tr> </tbody> </table> <p>EFS (HR [95%-KI]) 0,37 [0,26; 0,53]</p> <p>Ereignisrate (RR [95%-KI]) 0,67 [0,55; 0,82]</p> <p>Quelle: [13]</p> <p>Die bereits im Dossier berichteten Ergebnisse zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes werden durch die durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigt. Insgesamt wurden durch die Hinzunahme des qualifizierenden Ereignisses „Ausbleiben eines CR bis Woche 18“ 11 zusätzliche Patient:innen mit EFS-Ereignis in der Analyse berücksichtigt (6 Patient:innen im Liso-Cel-Arm und 5 im Vergleichsarm). Diese Anpassung führt zu einem Effektschätzer für</p>	Sensitivitätsanalyse zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Liso-Cel		Induktion + HDCT + HSCT		N	n	N	n	92	50	92	76	
Sensitivitätsanalyse zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes	Liso-Cel		Induktion + HDCT + HSCT												
	N		n	N	n										
	92	50	92	76											

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>das EFS (HR: 0,37 [95%-KI: 0,26; 0,53]), der das Ergebnis aus dem vorgelegten Dossier (gemäß präspezifizierter Operationalisierung der Studie TRANSFORM) (HR: 0,36 [95%-KI: 0,24; 0,52]) bestätigt.</p> <p>Zusammenfassend liegt sowohl für in der Operationalisierung als EFS als auch als Ereignisrate ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil von Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes vor. Das Risiko des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes kann mit Liso-Cel im Vergleich zu Induktion + HDCT + HSCT je nach betrachteter Operationalisierung um 63 – 64 % (EFS) bzw. in kumulativer Betrachtung um 33 % (Ereignisrate) und damit in einem erheblichen Ausmaß reduziert werden.</p> <p>Fazit</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt bei seiner Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als zentralen patientenrelevanten Endpunkt, weist jedoch darauf hin, dass eine ergänzende Betrachtung, die darin besteht, dem Endpunkt ein weiteres qualifizierendes Ereignis hinzuzufügen, sinnvoll sei. Vor diesem Hintergrund legt BMS in der vorliegenden Stellungnahme Sensitivitätsanalysen vor, die den Anmerkungen des IQWiG zur Auswertung nachkommen. Dabei zeigte sich über die gesamte Population der Studie TRANSFORM in allen durchgeführten Analysen ein statistisch signifikanter Vorteil von</p>	<p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird aus der Studie TRANSFORM näherungsweise der Endpunkt</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT. Folglich ist im Hinblick auf die Auswertungen im vorgelegten Dossier und die Sensitivitätsanalysen dieser Stellungnahme das Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT bezüglich des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes als erheblich einzustufen. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt, der in der Studie TRANSFORM verzerrungsfrei messbar ist, erlauben es, den Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT mit ausreichender Sicherheit zu quantifizieren. In der Gesamtschau über alle Endpunkte hinweg ergibt sich somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT.</p>	<p>Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen. Die Aussagekraft des Endpunktes EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>In der Studie TRANSFORM war das EFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod jeglicher Ursache - Krankheitsprogression - Nichterreichen einer CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung - Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken <p>Bezüglich der Komponente „Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken“ bleibt unklar, ob dieses Ereignis per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt, ohne dass zuvor eine Krankheitsprogression als qualifizierendes Ereignis festgestellt wurde. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die überwiegenden Gründe für den Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie eine Progression oder eine bestehende Resterkrankung, die die Durchführung einer</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stammzelltransplantation verhinderte, waren. Diese Ereignisse gehen separat als qualifizierende Ereignisse in den kombinierten Endpunkt ein. Zudem wurde der Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie nur vereinzelt als Ereignis im Endpunkt EFS gewertet (< 6 %). Die Unsicherheiten, die mit der Einzelkomponente des Beginns einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken einhergehen, werden daher vorliegend als vernachlässigbar angesehen.</p> <p>Die Komponenten Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression und Nichterreichen einer CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung werden zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes als sachgerecht erachtet. Durch diese Komponenten wird das Scheitern des kurativen Therapieansatzes jedoch nur näherungsweise abgebildet, da auch das Nichterreichen einer CR zum Abschluss der Therapie (vorliegend Erhebungszeitpunkt zu Woche 18 nach Randomisierung) ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Diese Einzelkomponente ist in der im Dossier vorgelegten Operationalisierung des Endpunktes EFS nicht berücksichtigt.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt EFS nachgereicht, in denen das Nichterreichen einer CR zu Woche 18 nach Randomisierung als zusätzliches qualifizierendes Ereignis gewertet</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wird. Diese Auswertungen sind als Operationalisierung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes geeignet und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.</p> <p>Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel in beiden Operationalisierungen vor. Dabei zeigen sich zwischen den Operationalisierungen Ereignisrate und EFS Unterschiede im Ausmaß des Effektes, wobei für die Ereigniszeitanalyse ein größerer Effekt festzustellen ist.</p> <p>Unter Berücksichtigung beider Operationalisierungen wird der Vorteil im Scheitern des kurativen Therapieansatzes insgesamt als eine deutliche Verbesserung für die vorliegende Patientengruppe gewertet.</p>
<p>I.71 I.72 I.74</p>	<p>Anmerkung (3): <u>Ein Zusatznutzen gegenüber Induktion + HDCT + HSCT (der zVT des G-BA für Fragestellung 1) besteht für alle Patient:innen der Studie TRANSFORM, unabhängig vom Alter</u></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>I.71: „Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist in der vorliegenden Datensituation für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre keine Aussage zu Vor- oder Nachteilen von</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Lisocabtagen maraleucel im Vergleich zu Induktion + HDCT + autologe SZT möglich.“</i></p> <p><i>I.72: „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.“</i></p> <p><i>I.74: „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. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt.“</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Das IQWiG leitet gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT für Patient:innen, für die eine Hochdosistherapie infrage kommen</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(Fragestellung 1), für die Subgruppen der Patient:innen mit einem Alter von < 65 Jahren und der Patient:innen mit einem Alter ≥ 65 Jahre unterschiedliche Zusatznutzen ab: einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patient:innen im Alter < 65 Jahre sowie einen nicht belegten Zusatznutzen für Patient:innen im Alter ≥ 65 Jahre. Aus Sicht von BMS ist die differenzierte Betrachtung des Endpunktes EFS nach Altersgruppen nicht nachvollziehbar, da der Interaktionstest keinen Anhaltspunkt auf heterogene Effekte zwischen den Subgruppen liefert.</p> <p>Keine Effektmodifikation durch das Alter für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes</p> <p>Das IQWiG beurteilt den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes getrennt für die Alterssubgruppen, ohne dies nachvollziehbar zu begründen. Der vom IQWiG angegebene p-Wert für den Interaktionsterm für dieses Subgruppen-Merkmal beträgt 0,203 für die Ereignisrate und 0,128 für das EFS. Damit weist keiner der Interaktionstests eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Alter der Patient:innen auf. Auch die bei Anmerkung (2) durchgeführten Sensitivitätsanalysen belegen keine statistisch signifikante Effektmodifikation für die Ereignisrate (Interaktions-p-Wert: 0,2269) oder das EFS (Interaktions-p-Wert: 0,0788) [13].</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG steht aus Sicht von BMS im Widerspruch zu der Methodik, die es für die Dossierbewertung zugrunde gelegt</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hatte, sowie der im Methodenpapier Version 7.0 beschriebenen Methodik [16]. Das IQWiG schreibt in der Nutzenbewertung selbst: „Es werden nur die [Subgruppen-]Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt.“ Diese Anforderung ist für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in keiner Operationalisierung und in keiner Auswertung erfüllt. Daher ist eine nach Alter getrennte Bewertung dieses Endpunkts nicht nachvollziehbar.</p> <p>Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation der Patient:innen der Studie TRANSFORM</p> <p>Folglich ist für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes das Ergebnis für die Gesamtpopulation der Patient:innen der Studie TRANSFORM, unabhängig vom Alter der Patient:innen, für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Liso-Cel weist im Kontext der Gesamtpopulation sowohl bei der Betrachtung als EFS (HR: 0,37 [95%-KI: 0,26; 0,53]) als auch als Ereignisrate (RR: 0,67 [95%-KI: 0,55; 0,82]) statistisch signifikante, deutliche Vorteile gegenüber Induktion + HDCT + HSCT auf. Die bei Anmerkung (2) dargestellten Sensitivitätsanalysen zum Scheitern des kurativen Therapieansatzes bestätigen die Robustheit der Ergebnisse zum EFS im vorgelegten Dossier (gemäß</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>präspezifizierter Operationalisierung der Studie TRANSFORM) (HR: 0,36 [95-%-KI: 0,24; 0,52]).</p> <p>Fazit</p> <p>Die durchgeführten Analysen im vorgelegten Dossier sowie die Sensitivitätsanalysen aus Anmerkung (2) dieser Stellungnahme zeigen eindeutig, dass Liso-Cel das Risiko für ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes für die gesamte Population der Studie TRANSFORM deutlich reduziert. In allen Analysen bestehen statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel für die Gesamtpopulation der Patient:innen. Die durchgeführten Subgruppenanalysen liefern keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale. Insbesondere liegt keine Effektmodifikation durch das Alter vor. Aus diesem Grund hält BMS die Differenzierung des Zusatznutzens nach Altersgruppe für nicht nachvollziehbar. Der Zusatznutzen gilt aus Sicht von BMS somit für die gesamte Population der Studie TRANSFORM.</p>	<p>Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vor, wogegen sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.</p> <p>Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die Altersgrenze von 65 Jahren von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften als arbiträr eingeschätzt. Gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten beruht die ärztliche Therapieentscheidung vornehmlich auf dem Allgemeinzustand und den vorliegenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten und wird nicht allein anhand des kalendarischen Alters getroffen. Eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Erwachsene < 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre) erscheint daher nicht sachgerecht.</p> <p>In Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie TRANSFORM wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.
I.11 I.74	<p>Anmerkung (4): <u>Das Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT (der zVT des G-BA für Fragestellung 1) und dessen Wahrscheinlichkeit wurden in der Nutzenbewertung unterschätzt</u></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>I.11: „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.“</p> <p>I.74: „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.“</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens: Patientinnen und Patienten < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. ≥ 65 Jahre: Zusatznutzen nicht belegt.“</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Für die Studie TRANSFORM sieht das IQWiG eine Unsicherheit in einer vermeintlich unvollständigen Umsetzung der zVT aus Fragestellung 1 in der Studie TRANSFORM. Diese unvollständige Umsetzung der zVT besteht darin, dass in der Studie TRANSFORM als Induktionstherapie vor HDCT und HSCT die Regime R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin) eingesetzt wurden, wohingegen der G-BA im Juni 2023 MINE als Induktionstherapie bestimmt hat. Auf Grundlage dessen lassen sich aus Sicht des IQWiG daher allenfalls Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten und eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens (Quantifizierung) sei ebenfalls nicht möglich. Daher sieht das IQWiG bei Patient:innen der Fragestellung 1 lediglich</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Liso-Cel im Vergleich zur zVT.</p> <p>Die auf dieser Abweichung der zVT basierende Einstufung des IQWiG in Bezug auf Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzen ist nachvollziehbar. Die Regime R-DHAP, R-ICE und R-GDP stellen allerdings gemäß Leitlinien die relevanten Induktionstherapien vor HDCT und HSCT im Anwendungsgebiet von Liso-Cel dar. Das MINE Regime hingegen ist in diesen Leitlinien nicht empfohlen [5, 15]. Wie das IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung bestätigt, haben sich die drei Induktionstherapien R-DHAP, R-ICE und R-GDP seit langem in der klinischen Versorgungspraxis im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgesetzt. Die in der Studie TRANSFORM eingesetzten Induktionstherapien wurden daher auch vom G-BA im Rahmen einer Beratung als Teil der zVT vorgesehen (Stand Dezember 2021, wie im vorgelegten Dossier in Modul 3B beschrieben).</p> <p>BMS geht davon aus, dass die Änderung der zVT (MINE als Induktionstherapie) im Juni 2023 durch das Urteil des Bundessozialgerichts vom 22. Februar 2023 („Solisten-Urteil“) begründet ist, welches dem G-BA keine Rechtsgrundlage zugesteht, für ein Anwendungsgebiet nicht zugelassene Therapien als zVT zu berücksichtigen. Entsprechend ist auch in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgeführt, dass Arzneimittel, die keine</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen, laut G-BA grundsätzlich nicht als zVT in Betracht kommen.</p> <p>Eine normgeberische Klarstellung in § 6 Absatz 2 Satz 2 und 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) macht nun allerdings deutlich, dass bei der Bestimmung der zVT auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen sei. Damit wurde klargestellt, dass vom G-BA auch nicht zugelassene Therapien wieder als zVT festgelegt werden können, sofern sie in einem Anwendungsgebiet bislang als Therapiestandard galten. Dies trifft auf die Induktionstherapien R-DHAP, R-ICE und R-GDP im Anwendungsgebiet von Liso-Cel zu. BMS geht dementsprechend davon aus, dass der G-BA eine Anpassung der zVT – ähnlich der ursprünglichen zVT-Festlegung aus der Beratung mit Stand vom Dezember 2021 – vornehmen wird. Diese Annahme gilt unter dem Vorbehalt, dass der G-BA nicht der Position von BMS folgt, Axicabtagen-Ciloleucel als die adäquate zVT im Anwendungsgebiet von Liso-Cel anzusehen, wie in Anmerkung (1) dargestellt.</p> <p>Sollte der G-BA demnach den Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT aus der damaligen Beratung bewerten, wäre die zVT des G-BA für Fragestellung 1 in der Studie TRANSFORM korrekt umgesetzt. Folglich wäre das Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel gegenüber Induktion + HDCT + HSCT (siehe Anmerkung (2)) im</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtkontext aller Endpunkte als „beträchtlich“ zu quantifizieren und dessen Wahrscheinlichkeit als „Hinweis“ einzustufen.</p> <p>Ungeachtet dessen ist BMS weiterhin der Ansicht, dass Axicabtagen-Ciloleucel die adäquate zVT für alle Patient:innen im Anwendungsgebiet von Liso-Cel darstellt und dass ein Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel besteht.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ursprünglich wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p>b1) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab) - Tafasitamab + Lenalidomid <p>b2) <u>Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lisocabtagen maraleucel:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> - CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) - dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) - Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B) <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel unter den Auswirkungen Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, 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 Behandlung des DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt,</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Diese Änderung hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie TRANSFORM für die vorliegende Bewertung zur Patientengruppe a) herangezogen werden können. Die Studie TRANSFORM wurde in der Dossierbewertung des IQWiG dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie TRANSFORM Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p> <p>Bezüglich der Nicht-Bestimmung von Axicabtagen-Ciloleucel als zweckmäßige Vergleichstherapie wird auf die Ausführungen zu Anmerkung (1) des pharmazeutischen Unternehmers verwiesen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass maßgeblich aufgrund des deutlich positiven Effektes hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Liso-Cel in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vorliegt.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich dennoch Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Alter.</p> <p>Limitationen ergeben sich zudem daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p>

I.55	Anmerkung (5): <u>Weitere Auswertungen</u>	
I.57	<p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>I.55: „Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 B für den überwiegenden Teil der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung bzw. Verbesserung um ≥ 15 Punkte vor. Für den EORTC QLQ-C30 sind im Verfahren der frühen Nutzenbewertung jedoch Auswertungen zu einer Responseschwelle von 10 Punkten erforderlich.“</p> <p>I.57: „Für einige spezifische UEs, für die Ereignisse nur in 1 Studienarm aufgetreten sind, legt der pU in Modul 4 B des Dossiers ausschließlich Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor. Für diese UEs legt der pU keine Informationen zur statistischen Signifikanz vor, obwohl ihm mithilfe des Log-Rank-Tests die Berechnung von p-Werten möglich gewesen wäre. Darüber hinaus liegen für diese UEs auch nur vereinzelt Kaplan-Meier-Kurven vor.“</p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>Das IQWiG erfragt in der Nutzenbewertung Auswertungen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) mit einer Responseschwelle von 10 Punkten und zusätzliche Auswertungen zu vereinzelter UE. Die geforderten Analysen befinden sich im Anhang dieser Stellungnahme [13].</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zur Symptomatik erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens und des Fragebogens FACT-LymS vor, zieht diese Auswertungen jedoch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Dies begründet der pharmazeutische Unternehmer mit der nicht ausreichenden Belastbarkeit der Ergebnisse durch den bereits zu Studienbeginn hohen Anteil fehlender Werte.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen vor, in die ausschließlich Patientinnen und Patienten eingehen, für die neben einem Wert zu Studienbeginn auch ein Folgewert vorliegt. Hierbei werden insgesamt nur 50 % der Patientinnen und Patienten in der Auswertung berücksichtigt. Zudem steigt der Anteil fehlender</p>

		<p>Werte im Studienverlauf stark und differentiell zwischen den Studienarmen an.</p> <p>Aus den Studienunterlagen und den Angaben im Dossier lassen sich die Gründe für die fehlenden Werte nicht eindeutig ableiten. Als Ursachen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer sowohl durch die COVID-Pandemie bedingte Einschränkungen als auch logistische Hindernisse im Zusammenhang mit der Implementierung eines elektronischen Erhebungssystems aufgeführt. Eine Auswertung der Gründe, welche die Beurteilung des Anteils rein zufällig fehlender Werte und der Werte, welche aus potentiell informativen Gründen fehlen, ermöglicht, konnte seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nicht vorgelegt werden.</p> <p>Für die Symptomatik liegen daher insgesamt keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Die Lebensqualität wurde in der Studie TRANSFORM anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens erhoben . Bezüglich der Lebensqualität wird auf die obigen Ausführungen zum Endpunkt Symptomatik verwiesen. Da die Rücklaufquoten bereits zu Studienbeginn bei < 70 % lagen, sind für die Lebensqualität keine geeigneten Daten vorhanden.</p> <p>Bezüglich der spezifischen UE liegt für die Endpunkte Durchfall, Schleimhautentzündungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SUE), akute Nierenschädigung (SUE), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3; beinhaltet PT Mukositis) sowie febrile Neutropenie und Thrombozytopenie (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Vorteil von Liso-Cel vor. Für die spezifische UE Neutrophilenzahl erniedrigt, Neutropenie und Lymphopenie (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) sowie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (inklusive schwerwiegendes Zytokin-</p>
--	--	---

		<p>Freisetzungssyndrom) zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Liso-Cel.</p> <p>Für die Endpunkte neurologische Toxizität (inklusive schwere neurologische Toxizität) und schwere Infektionen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Für das spezifische UE febrile Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal sAAPI vor. Für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 0-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel. Für Patientinnen und Patienten mit sAAPI 2-3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Zudem liegt für das spezifische UE Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Für Patienten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen während für Patientinnen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vorliegt. Da sich diese Effektmodifikationen nicht bei weiteren Endpunkten zeigen, wird die Aussagekraft der vorliegenden Subgruppenergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens insgesamt als nicht ausreichend erachtet.</p>
II.14 f	<p>Anmerkung (6): <u>Abschätzung des Anteils der Patient:innen < 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre aus Fragestellung 1</u></p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p>II.14 f: „Bezogen auf Fallzahlen der Neuerkrankungen, die auch die Ausgangsbasis der Berechnung des pU bilden, machen Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren einen Anteil von ca. 65 % aus, während Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren einen Anteil von ungefähr 35 % ausmachen. Dies geht z. B. aus einer Abfrage der Neuerkrankungen des Krebsregisters NRW (Diagnosejahre 2006 bis 2019) basierend auf den ICD-10-Codes C83.3 (DLBCL), C85.2 (PMBCL) und C82.4 (FL3B) hervor. Es ist jedoch</p>	

fraglich, ob diese Anteile auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt.“

II.15: „In der Zulassungsstudie TRANSFORM von Lisocabtagen maraleucel, in der Kandidatinnen und Kandidaten für eine Hochdosistherapie und hämatopoetische Stammzelltransplantation eingeschlossen wurden, beträgt der Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren über beide Studienarme hinweg ca. 67 % und der Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ca. 33 %. Es ist jedoch als Einschränkung insbesondere darauf hinzuweisen, dass den Einschlusskriterien der Studie zufolge nur Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von 75 Jahren eingeschlossen wurden.“

II.15: „Eine eigene Abfrage von Daten für das Jahr 2022 mithilfe des Datenbrowsers des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) unter Einsatz der ICD-10- Codes C83.3, C85.2 und C82.4 als Hauptdiagnosen und der in der Rubrik 8-805 „Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen“ des Operationen und Prozedurenschlüssels (Version 2023) enthaltenen Codes, weist darauf hin, dass die Anteilswerte der beiden Patientengruppen in einer ähnlichen Größenordnung liegen könnten wie in der Studie TRANSFORM. Hier ist als Limitation jedoch zu beachten, dass in den Daten des InEK z. B. nicht ersichtlich ist, in welcher Therapielinie die Patientinnen und Patienten die Stammzelltransplantation erhalten haben. Außerdem kann die beschriebene Abfrage keine Informationen dazu liefern wie die Altersverteilung bei Patientinnen und Patienten ausfällt, die z. B. wegen dem Nichtansprechen der Induktionstherapie keine Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation erhalten können. Bei Mitbetrachtung dieser Patientinnen und Patienten könnte die Altersverteilung demnach anders ausfallen.“

Stellungnahme BMS:

<p>Mit Bezug auf die Patient:innen der Fragestellung 1 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung durch das IQWiG unterschiedliche Aussagen zum Zusatznutzen für die folgenden Subgruppen ausgewiesen: Patient:innen in einem Alter von < 65 Jahren und Patient:innen in einem Alter von ≥ 65 Jahren. Im Hinblick auf die Anteilswerte dieser Altersgruppen weist das IQWiG auf widersprüchliche Angaben der verschiedenen Datenquellen hin.</p> <p>Aus Sicht von BMS liegt für das vorliegende Anwendungsgebiet von Liso-Cel gemäß Fragestellung 1 aktuell keine Datenquelle vor, die eine abschließende Einschätzung der Anteilswerte der beiden Altersgruppen zulässt.</p> <p>Bezogen auf die vom IQWiG in der Nutzenbewertung aufgeführten Anteilswerte aus drei verschiedenen Datenquellen weist BMS darauf hin, dass die Daten der Studie TRANSFORM sowie die Daten des Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) für das Jahr 2022, welche die Anteilswerte in einer ähnlichen Größenordnung quantifizieren (ca. 2/3 der Patient:innen in der Subgruppe < 65 Jahren) das vorliegende Anwendungsgebiet (Fragestellung 1) besser abbilden. Diese Daten erscheinen somit verlässlicher zur Quantifizierung der Anteilswerte als die Fallzahlen der Abfrage aller DLBCL, PMBCL und FL3B Neuerkrankungen des Krebsregisters NRW (Diagnosejahre 2006 bis 2019 mit ca. 1/3 der Patient:innen in der Subgruppe < 65 Jahren). Im Gegensatz zu den Daten der Studie TRANSFORM und des InEK, geben die Daten des Krebsregisters NRW weder Aufschluss über die Verteilung der Altersgruppen in der zweiten Therapielinie noch beziehen sie sich spezifisch auf die Patientenpopulation gemäß Fragestellung 1. Die Daten des Krebsregisters NRW sind aus Sicht von BMS für die Abschätzung des Anteils der Patient:innen < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre aus Fragestellung 1 nicht geeignet.</p>	<p>Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vor, wogegen sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.</p> <p>Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die Altersgrenze von 65 Jahren von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften als arbiträr eingeschätzt. Gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten beruht die ärztliche Therapieentscheidung vornehmlich auf dem Allgemeinzustand und den vorliegenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten und wird nicht allein anhand des kalendarischen Alters getroffen.</p>
---	--

		<p>Eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Erwachsene < 65 Jahre oder \geq 65 Jahre) erscheint daher nicht sachgerecht.</p> <p>In Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie TRANSFORM wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die Daten zu den Subgruppen < 65 Jahre und \geq 65 Jahre werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.</p>
--	--	--

Stellungnahme zur Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aus Sicht des G-BA in einer Kombinationstherapie mit Liso-Cel eingesetzt werden könnten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundsätzliche Position zum Kombinationsabschlag gemäß § 130e Abs. 1 SGB V</p> <p>Der zum 12. November 2022 in § 130e Abs. 1 SGB V eingeführte Kombinationsabschlag für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen bedeutet einen 20 %-igen Abschlag auf den Abgabepreis für kombinierbare Arzneimittel nach Einschätzung bzw. Benennung durch den G-BA. BMS verweist hierzu auf die Stellungnahme von BMS vom 26. Juli 2023.</p> <p>Wie dieser Stellungnahme zu entnehmen ist, hält BMS diese Abschlagspflicht für verfassungswidrig. Gleichzeitig stellt dieser Abschlag nach Auffassung von BMS ein nicht hinnehmbares Signal gegen den Fortschritt in der Behandlung von Patient:innen in Deutschland dar und sollte daher in Gänze zurückgenommen werden.</p> <p>Wir bitten hierzu und im Hinblick auf den Beschluss des G-BA vom 27.06.2023 zur Benennung von Kombinationen für Produkte mit Nutzenbewertungsbeschlüssen vor November 2022 die grundsätzliche BMS-Stellungnahme sowie die Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller (vfa) zu berücksichtigen.</p> <p>An dieser Stelle sei hervorgehoben, dass Liso-Cel indirekt durch die Benennung als Kombinationspartner zu Wirkstoffen mit bereits gefassten Beschlüssen betroffen ist.</p> <p>Der G-BA verfasst weiterhin einen Entwurf zur expliziten Benennung von Kombinationen für Liso-Cel im Anwendungsgebiet DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V im Rahmen der aktuell laufenden Nutzenbewertung zum 1. September 2023:</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da das Anwendungsgebiet für Liso-Cel keine Angaben zur Kombination mit anderen Wirkstoffen in den benannten Indikationen enthält und andersherum keine Ausschlussgründe gemäß Fachinformation ermittelt wurden, schließt der G-BA auf eine theoretische Kombinationsmöglichkeit mit weiteren Arzneimitteln im Anwendungsgebiet („offene Kombination“).</p> <p>Vom G-BA benannte Kombinationen mit Liso-Cel umfassen konkret folgende Wirkstoffe (Handelsnamen):</p> <p>a) Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind:</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)</p> <p>b1) Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind:</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)</p> <p>b2) Erwachsene mit PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind:</p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.</p>	<p>Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BMS hält das Vorgehen des G-BA in Bezug auf die Benennung von Kombinationen für rechtswidrig, und zwar insbesondere aufgrund des Widerspruchs zur arzneimittelrechtlichen Zulassung. Auch hierfür bitten wir die grundsätzliche BMS-Stellungnahme sowie die Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller (vfa) zu berücksichtigen.</p> <p>Zu Liso-Cel im Speziellen möchten wir wie folgt ausführen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Kombinationstherapie von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel in den Indikationsgebieten DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B ist durch die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht abgedeckt und ein sog. Off-Label-Use [1, 8]. • Eine Kombinationstherapie von Liso-Cel mit Axicabtagen-Ciloleucel, welche beide autologe CAR-T-Zelltherapien sind, im Indikationsgebiet DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B ist nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht, entbehrt wissenschaftlicher Erkenntnisse und ist als experimentell einzustufen. • Im Einklang geben die etablierten medizinischen Leitlinien im Indikationsgebiet DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B keine Anhaltspunkte für diese Kombinationstherapien her [5, 7, 15]. Damit sind Kombinationstherapien von CAR-T-Zelltherapien im Indikationsgebiet DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B auch nicht im Versorgungsalltag etabliert. • Die benannte Kombination ist vollumfänglich medizinisch unsinnig und daher auszuschließen. 	<p>Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die</p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel binden mit ihrem artifiziellen chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) spezifisch an CD19- exprimierende Zellen und versetzen damit das Immunsystem in die Lage, die Lymphomzellen aktiv und zielgerichtet zu bekämpfen [17, 18]. Eine Kombination zweier Therapien, die an das gleiche Antigen binden, ist nicht sinnvoll, weil das Zielantigen bereits durch die Monotherapie mit nachgewiesenem Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil adressiert wird. Zudem gibt es zu einer kombinierten Gabe zweier CAR-T-Zelltherapien keinerlei wissenschaftliche Grundlagen und diese Fragestellung wurde bzw. wird in keinen klinischen Studien untersucht. Es gilt ferner zu berücksichtigen, dass unter CAR-T-Zelltherapien Nebenwirkungen auftreten können. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination der genannten CAR-T-Zelltherapien ist nicht untersucht und ist dementsprechend als kritisch bezüglich der Therapiesicherheit einzustufen.</p> <p>Insgesamt ist der Entwurf der Festlegungen des G-BA zu potenziellen Kombinationstherapien von Liso-Cel im Anwendungsgebiet DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B nicht sachgerecht und daher ist die genannte Kombinationstherapie für Liso-Cel aus der Liste der Benennung für die Umsetzung des Kombinationsrabatts zu streichen.</p>	<p>entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach</p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>§ 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p> <p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p>

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. <p>Referenzen: Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 2023</p> <p>b1) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. <p>Referenzen:</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 2023</p> <p>b2) <u>Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. <p>Referenzen:</p> <p>Fachinformation zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi); BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Stand: September 2023</p>

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) (2022): BREYANZI® 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ Zellen/ml Infusionsdispersion; Fachinformation. Stand: April 2023 [Zugriff: 12.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. (2016): The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*; 127(20):2375-90.
3. Pichayut Nithagon MD, Patricia Tsang, M.D., M.B.A. (2023): Lymphoma & related disorders General WHO 2022 & ICC-B cell. [Zugriff: 17.05.2023]. URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/lymphomaWHOHAEM5ICCcell.html#:~:text=2%20new%20classification%20systems%20for%20B%20cell%20lymphoid,%28Leukemia%202022%3B36%3A1720%29%20International%20Consensus%20Classification%20%28ICC%29%20%28Blood%202022%3B140%3A1229%29>.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBdO, Berti E, et al. (2022): The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*; 36(7):1720-48.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) (2022): Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Leitlinie ICD10: C83.3. Stand: Juli 2022. [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. [Zugriff: 07.09.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6692/2023-06-01_Informationen-zVT_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2023): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas Version 5.2023. [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
8. Kite Pharma EU E.V. (2018): Fachinformation Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). ; Fachinformation. Stand: Oktober 2022 [Zugriff: 25.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. (2022): Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. Supplementary Appendix. [Zugriff: 06.12.2022]. URL: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2116133/suppl_file/nejmoa2116133_appendix.pdf.
10. Coiffier B, Sarkozy C (2016): Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2016(1):366-78.

11. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. (2017): Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*; 130(16):1800-8.
12. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales M-A, Ghobadi A, et al. (2023): Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*; 389(2):148-57.
13. Bristol-Myers Squibb GmbH. (2023): Anhang: Zusätzliche Analysen.
14. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. (2014): Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*; 124(2):188-95.
15. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2022): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. [Zugriff: 27.03.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-Patientinnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Allgemeine Methoden – Version 7.0 vom 19.09.2023. [Zugriff: 22.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
17. Davila ML, Brentjens R, Wang X, Rivière I, Sadelain M (2012): How do CARs work?: Early insights from recent clinical studies targeting CD19. *Oncoimmunology*; 1(9):1577-83.
18. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I (2013): The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer Discov*; 3(4):388-98.

5.2 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	19.09.2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) Vorgangsnummer 2023-06-01-D-951 Bristol-Myers Squibb GmbH 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 rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Disclaimer: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).</p>	
<p>Am 01.09.2023 wurde die Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet die Wirkstoffe (Markenname) Polatuzumab vedotin (Polivy®) sowie Glofitamab (Columvi®) zur Behandlung des DLBCL in Deutschland und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel (2, 3).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite I.10	<p>Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>In der Nutzenbewertung ergeben sich aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA drei Patientenpopulationen (1): Erwachsene mit DLBCL, HGCL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und</p> <p>a) Population 1: für die eine <u>Hochdosistherapie (HDT) infrage kommt:</u></p> <p>Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer HDT mit autologer oder allogenen Stammzelltransplantation (SZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</p>	

<p><u>b) Population 2:</u> für die bei DLBCL oder HGBL eine <u>HDT nicht infrage kommt</u></p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ○ Tafasitamab + Lenalidomid <p><u>c) Population 3:</u> für die bei PMBCL oder FL3B eine <u>HDT nicht infrage kommt</u></p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) ○ dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) ○ Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B) <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Auf Basis der Zulassung und aufgrund aktueller Leitlinienempfehlungen (4, 5) ergeben sich aus Sicht von Roche folgende ZVT für:</p>	<p>Aus den evidenzbasierten Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinien^{1,2,3} geht grundsätzlich hervor, dass sich die Therapie der rezidivierten oder refraktären Patientinnen und Patienten mit HGBCL und FL3B, sowie mit PMBCL bei Eignung für eine</p>
---	---

¹ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52).

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

<p>a) Population 1: für die eine <u>HDT infrage kommt</u>.</p> <p>Hier stellt mittlerweile die Behandlung mit der chimären Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zell Therapie Axicabtagen-Ciloleucel die Therapie der Wahl dar.</p> <p>b) Population 2: für die bei DLBCL oder HGBL eine <u>HDT nicht infrage kommt</u>.</p> <p>Zusätzlich zu den genannten ZVT sollte auch R-GemOx (Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin), R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) und R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Etoposid Carboplatin) berücksichtigt werden.</p> <p>Deshalb ergibt sich für diese Patienten, die für eine <u>HDT nicht infrage kommen</u>, als ZVT eine</p> <p style="padding-left: 40px;">Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab ○ Tafasitamab + Lenalidomid <p style="padding-left: 40px;">und</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ R-GemOx ○ R-DHAP ○ R-ICE <p>b) + c) Population 2 + 3: Auch in der Gruppe der nicht hochdosisfähigen Patienten ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie mit Axicabtagen-Ciloleucel in Frage kommt, wenn sich das Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten ereignet.</p>	<p>Hochdosistherapie, an der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL orientiert. Für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL, welche sich nicht für eine Hochdosistherapie eignen, werden in den vorliegenden Leitlinien zum DLBCL abweichende Therapieoptionen empfohlen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie³ unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.</p> <p>Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen</p>
--	---

		<p>Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium „Hochdosisfähigkeit“ für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.</p> <p>Unter Einbeziehung der spezifischen Therapieempfehlungen für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten ergeben sich folgende Patientengruppen:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegenden Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden</p>
--	--	--

		<p>Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für</p>
--	--	--

		<p>eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Zudem ist das Nutzenbewertungsverfahren für Axicabtagen-Ciloleucel seit dem 1. Juli 2023 laufend, sodass dessen patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA noch nicht festgestellt worden ist. Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerFO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollten.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p>
--	--	--

		<p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosisfähigen Erwachsenen mit einem rezidivierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, FL3B und PMBCL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung⁴ eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktions-Chemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinie wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede</p>
--	--	---

⁴ Stand 18. Oktober 2023

		<p>in der Toxizität festgestellt wurden.^{5,6} Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.⁷ Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar⁵. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden</p>
--	--	--

⁵ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

⁶ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6.

⁷ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

		<p>Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel ist es geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, außer Betracht zu lassen. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE <i>oder</i> R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>b1) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht</u></p>
--	--	--

		<p><u>infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Die vorliegende Patientengruppe umfasst nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B. Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL und FL3B entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.</p> <p>In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien^{3,5} werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive Immunchemotherapieprotokolle, beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.</p> <p>Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer</p>
--	--	--

		<p>Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als weitere zugelassene Therapieoption kommt seit Oktober 2022 die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBCL in Betracht. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Zweitlinienbehandlung bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität ist seit dem 1. Juli 2023 laufend. Gemäß den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen CAR-T-Zellen auch für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption dar. In der deutschen S3-Leitlinie ist jedoch bezogen auf die Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten keine Empfehlung für den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel enthalten. Darüber hinaus wird auf die obigen Ausführungen zu Patientengruppe a) verwiesen, nach denen es für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten ist, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen</p>
--	--	--

		<p>ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen. Axicabtagen-Ciloleucel wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass die Therapieoptionen Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten sowie ggf. der Vortherapie und dem weiteren Therapieverlauf als gleichermaßen geeignet erachtet werden können. Daher wird in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B bestimmt.</p> <p>Hierbei ist anzumerken, dass das HGBCL erst mit der WHO-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt wird.⁸ Vor dieser Aktualisierung wurden HGBCL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBCL in Betracht zu ziehen.</p> <p>Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sind für die Behandlung des FL3B nicht zugelassen. Das FL3B ist eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche den aggressiven B-Zell-Lymphomen</p>
--	--	---

⁸ Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022)

		<p>zugeordnet wird. Die Evidenz zu konkreten Behandlungsoptionen für das FL3B ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien finden sich keine Therapieoptionen, die spezifisch für das FL3B benannt werden, sondern es wird einhellig empfohlen, dass das FL3B analog dem DLBCL behandelt werden soll.^{3,5} Die klinischen Stellungnehmer verweisen im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen auf den Einsatz DLBCL-typischer Therapieregime, insbesondere Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid.</p> <p>Für die vorliegende Behandlungssituation sind neben dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel keine weiteren Wirkstoffe explizit für das FL3B zugelassen. Rituximab als Monotherapie ist allgemein für die Behandlung des folliculären Lymphoms im Stadium III-IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie zugelassen. Entsprechend der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sind jedoch CD20-Antikörper-Monotherapien bei aggressiven B-Zell-Lymphomen wie dem FL3B wirkungslos und stellen keinen Therapiestandard dar. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, allgemein für das Non-Hodgkin-Lymphom zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des FL3B und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität .</p> <p>Auf Basis der einhelligen Empfehlungen aus den vorliegenden Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist festzustellen, dass für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL3B die zulassungsüberschreitende Anwendung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den</p>
--	--	---

		<p>im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidierten oder refraktären FL3B ist es daher sachgerecht, Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim FL3B als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>b2) <u>Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die Behandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten mit PMBCL nach einer Erstlinientherapie keine Wirkstoffe explizit zugelassen.</p> <p>Aus der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass das Therapieversagen beim PMBCL fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auftritt, sodass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine refraktäre Erkrankung aufweist. Die vorliegenden Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem PMBCL auf die Erstlinientherapie den Einsatz eines PD-1 Inhibitors ggf. in Kombination mit Brentuximab Vedotin.^{3,5} Diese Empfehlungen fußen auf einarmigen Studien zu Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach mind. 2</p>
--	--	---

		<p>Vortherapien.^{9,10,11} Die vorliegenden Leitlinienempfehlungen der S3-Leitlinie stellen einen Expertenkonsens (starker Konsens) dar und decken sich mit den Empfehlungen der amerikanischen NCCN-Leitlinie, der schriftlichen Äußerung der DGHO sowie der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren. Es ergibt sich daher einhellig, dass der Einsatz von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin für die vorliegende Patientengruppe als derzeitiger Therapiestandard anzusehen ist. Pembrolizumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Brentuximab sind jedoch für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL, welches innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiviert oder auf diese refraktär ist, nicht zugelassen.</p> <p>Die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) sind entsprechend der generischen Zulassung der Einzelwirkstoffe für das Non-Hodgkin-Lymphom auch für Patientinnen und Patienten mit PMBCL verfügbar. CEOP und dosisadjustiertes EPOCH werden jedoch in der amerikanischen Leitlinie der NCCN⁵ nur nachrangig als weitere mögliche Therapieregime insbesondere für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL genannt. Aus den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ergibt sich, dass CEOP und dosisadjustiertes EPOCH nicht als Therapiestandard für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL bei nicht Hochdosisfähigen Patientinnen und Patienten anzusehen sind.^{3,5}</p>
--	--	---

⁹ Armand P et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299. doi: 10.1200/JCO.19.01389. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31609651; PMCID: PMC6881098.

¹⁰ Zinzani PL et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2017 Jul 20;130(3):267-270. doi: 10.1182/blood-2016-12-758383. Epub 2017 May 10. PMID: 28490569; PMCID: PMC5766837.

¹¹ Zinzani PL et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3081-3089. doi: 10.1200/JCO.19.01492. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31398081; PMCID: PMC6864847.

		<p>Zudem kommen gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die genannten Kombinationstherapien im Versorgungsalltag in der Regel nicht infrage, weil die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits in der CHOP-basierten Standardtherapie in der Erstlinie eingesetzt werden und bei CHOP-refraktären Patientinnen und Patienten keine Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bzw. der Wirkstoffkombinationen zu erwarten ist. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Beim PMBCL handelt es sich um eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche etwa 2-4 % aller Non-Hodgkin-Lymphome ausmacht. Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie ergibt sich zudem nur eine geringe Anzahl primär refraktärer oder rezidivierter Patientinnen und Patienten. Entsprechend ist die Evidenz zu den Therapieempfehlungen äußerst limitiert. Es ist jedoch auf Basis der einhelligen Empfehlungen vorliegender Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL die zulassungsüberschreitende Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidivierten oder refraktären PMBCL ist es daher sachgerecht, Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim PMBCL als</p>
--	--	---

		<p>zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>Daher wird in der Gesamtschau für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit PMBCL Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Lisocabtagen maraleucel - (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 2023.
2. Roche Pharma AG. Fachinfo Columvi® Juli 2023; 2023.
3. Roche Pharma AG. Fachinfo Polivy® Mai 2022; 2022.
4. DGHO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie: Stand Juli 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 05.09.2023].
5. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, DKG und DKH. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf [aufgerufen am: 02.03.2023].

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	20. September 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. September 2023 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die chimäre Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zell Therapie Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) veröffentlicht (IQWiG-Bericht Nr. 1623) (1).</p> <p>Die Nutzenbewertung im IQWiG-Bericht Nr. 1623 bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Lisocabtagen maraleucel 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 rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.</p> <p>Der G-BA hat für diese Nutzenbewertung das Anwendungsgebiet abhängig davon, ob der Patient noch für eine Hochdosistherapie (HD-Therapie) infrage kommt oder nicht, in 2 Fragestellungen unterteilt, wobei die 2. Fragestellung entsprechend der Zulassungen der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) weiter unterteilt wird in Fragestellungen 2a und 2b (1, 2).</p> <p>Für die 1. Fragestellung (Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und die für eine HD-Therapie infrage kommen) bestimmt der G-BA folgende Therapien als zVT-Optionen:</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer HD-Therapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation (ASZT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie <p>Für die 2. Fragestellung (Patienten, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und die für eine HD-Therapie nicht infrage kommen) bestimmt der G-BA für Patienten mit DLBCL oder HGBL (Fragestellung 2a) folgende Therapien als Optionen der zVT:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pola-BR (Polatuzumab Vedotin + Bendamustin + Rituximab)• Tafa-Len (Tafasitamab + Lenalidomid) <p>und für Patienten mit PMBCL oder FL3B (Fragestellung 2b) folgende Therapien als Optionen der zVT</p> <ul style="list-style-type: none">• CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)• dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison)• Monotherapie Rituximab (nur für Patienten mit FL3B) <p>Der pU bestimmt in seinem Dossier Axicabtagene ciloleucel als einzig relevante zVT für Lisocabtagen maraleucel in dem vorliegenden Anwendungsgebiet (3). Zur Ableitung des Zusatznutzen zieht der pU folgende Evidenz heran</p> <ul style="list-style-type: none">• Ergebnisse der direkt vergleichenden randomisiert kontrollierten Studie (RCT) TRANSFORM, welche Lisocabtagen	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>maraleucel mit ASZT (bestehend aus Salvage-Immunchemotherapie, HD-Chemotherapie und ASZT) vergleicht</p> <ul style="list-style-type: none">• einen adjustierten indirekten Vergleich basierend auf den RCTs TRANSFORM (für Lisocabtagen maraleucel) und ZUMA-7 (für Axicabtagene ciloleucel) über den Brückenkompator ASZT• einen matching adjusted indirect comparison (MAIC) basierend auf den Studien TRANSFORM und ZUMA-7 <p>Insgesamt leitet der pU in seinem Dossier einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber ASZT sowie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Axicabtagene ciloleucel ab (3).</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt in der Nutzenbewertung den indirekten Vergleich sowie den MAIC nicht, da sie aus Sicht des IQWiG keine Vergleiche mit der zVT erlauben. Auch die RCT TRANSFORM setzt laut IQWiG die zVT nicht vollständig um, könne jedoch für die Fragestellung 1 interpretiert werden. Aufgrund dieser Einschränkungen sieht das IQWiG die Unsicherheit der TRANSFORM-Studie als so hoch an, dass für die Nutzenbewertung sowohl die Aussagesicherheit herabgesetzt als auch das Ausmaß des Zusatznutzen als nicht quantifizierbar eingestuft wird. Infolgedessen leitet das IQWiG unter Einbezug der Subgruppenergebnisse für Fragestellung 1 einen Anhaltspunkt von einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten < 65 Jahre ab. Für Patienten ≥ 65 Jahre sowie für beide anderen Fragestellungen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an (1).</p> <p>AbbVie möchte zur vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiGs insbesondere hinsichtlich der durch den G-BA festgelegten zVT Stellung nehmen.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Position von AbbVie:</p> <p>Wie in den vorherigen Nutzenbewertungen zu Lisocabtagen maraleucel (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-867) und Loncastuximab tesirin (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-867) in vergleichbaren Anwendungsgebieten hat der G-BA auch in diesem Verfahren die zVT nach Einsendung des Dossiers durch den pU geändert (4, 5). AbbVie möchte im Folgenden zum Ablauf der zVT-Änderung sowie der neuen zVT selbst Stellung nehmen.</p> <p>Änderung der zVT nach Einreichung des Dossiers durch den pU</p> <p>Da es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um ein sehr innovatives und dynamisches Therapiegebiet mit einigen Neuzulassungen handelt, ist es nachvollziehbar, dass die zVT entsprechend aktualisiert werden muss. Aus Sicht von AbbVie wäre es jedoch generell wünschenswert, wenn dies in einer vorausschauenden sowie transparenten Weise erfolgen würde und nicht wie zum wiederholten Male erst nach Einsendung des Dossiers durch den pU (2, 6).</p> <p>Die Planung klinischer Studien sowie die Erstellung eines Nutzendossiers erfordert viele Ressourcen und nimmt viel Zeit in Anspruch. Die Änderung der zVT nach Einsendung des Dossiers macht es unmöglich, die passenden klinischen Daten zu generieren sowie ein Dossier vorzubereiten, welches die aktuelle Fragestellung bzw. zVT mit der besten Evidenz zum Nutzen des Medikaments für den Patienten adressiert. Das späte Anpassen der zVT kann somit dazu führen, dass die Nutzenbewertung nicht basierend auf der besten Evidenz erfolgt. Dies kann aus Sicht aller Beteiligten nicht im Sinne einer effizienten Nutzenbewertung sein. Zudem stellt die späte Anpassung der zVT die</p>	<p>Die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel unter den Auswirkungen Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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 grundsätzlich nicht in Betracht.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relevanz von Beratungsgesprächen infrage, die dabei helfen sollten, die Evidenzbasis sowie das Dossier optimal auf die Fragestellung und zVT auszurichten.</p> <p><i>Aktuelle zVT spiegelt die Versorgungssituation nur unzureichend wider</i></p>	<p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.</p> <p>Aus den evidenzbasierten Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinien^{1,2,3} geht grundsätzlich hervor, dass sich die Therapie der rezidierten oder refraktären Patientinnen und Patienten mit HGBCL und FL3B, sowie mit PMBCL bei Eignung für eine Hochdosistherapie, an der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL orientiert. Für Patientinnen und Patienten mit</p>

¹ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52).

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus Sicht von AbbVie spiegelt die aktuelle zVT die Versorgungssituation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nur unzureichend wider. Dabei möchte AbbVie das Fehlen von CAR T-Zell Therapien sowie versorgungsrelevanter off-label Therapien als Optionen einer zVT hervorheben.</p> <p><u>Aktuelle zVT berücksichtigt keine CAR T-Zell Therapien</u></p> <p>Beide für die deutsche Versorgung relevanten Leitlinien empfehlen für Patienten in der Zweitlinie nach frühem Rezidiv oder Refraktärität den Einsatz von CAR T-Zellen und für Patienten mit Spätrezidiv eine ASZT in Kombination mit einer Hochdosistherapie nach Ansprechen auf eine Rituximab-haltige Induktions-Chemoimmuntherapie (7, 8). Obschon die CAR T-Zell Therapie Axicabtagene ciloleucel für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist, aufgrund der in der ZUMA-7 Studie gezeigten Überlegenheit gegenüber der ASZT, in der Versorgung eingesetzt und von den Leitlinien empfohlen wird, hat der G-BA diese Therapie nicht als Option in der zVT berücksichtigt (7-10) .</p> <p>Aus Sicht von AbbVie wäre es somit sachgerecht, wenn die CAR T-Zell Therapie Axicabtagene ciloleucel als zVT Option berücksichtigt werden würde, um so die Versorgungssituation der Patienten in diesem Anwendungsgebiet angemessen in der zVT abzubilden.</p> <p><u>Aktuelle zVT berücksichtigt keine off-label Therapien</u></p> <p>Aufgrund des Urteils des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) hat der G-BA Therapien, welche nicht explizit für die Indikation zugelassen sind (off-label), nicht mehr als zVT-Option in Betracht gezogen. Das am 27.07.2023 in Kraft getretene Arzneimittel-</p>	<p>rezidiertem oder refraktärem PMBCL, welche sich nicht für eine Hochdosistherapie eignen, werden in den vorliegenden Leitlinien zum DLBCL abweichende Therapieoptionen empfohlen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie³ unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.</p> <p>Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) ermöglicht es dem G-BA wieder, relevante off-label Therapien als zVT-Option zu bestimmen (11). Die Anpassung der zVT zur vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte jedoch im Juni 2023 und somit vor Inkrafttreten des ALBVVG und beinhaltet daher keine off-label Therapieoptionen.</p> <p>Off-label Therapien nehmen in der Versorgung des DLBCL eine relevante Rolle ein, daher führt eine Nichtberücksichtigung dieser Therapien dazu, dass die aktuelle zVT die Versorgungssituation der Patienten nur unvollständig darstellt. So beinhaltet bspw. die derzeitige zVT keine Chemoimmuntherapien bestehend aus verschiedenen Kombinationen von Rituximab mit Chemotherapien, welche in der Behandlung insbesondere der Patienten ab der 2. Therapielinie im DLBCL eine versorgungsrelevante Rolle einnehmen (12, 13). Dementsprechend wird der Einsatz dieser Therapien (bspw. Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin [RGemOx]) explizit von den deutschen Leitlinien empfohlen. Auch gängige Induktionstherapien (R-DHAP, R-ICE, R-GDP, R-DHAP etc.) vor einer SZT bestehen aus Rituximab-haltigen Chemoimmuntherapien und werden entsprechend von den Leitlinien explizit empfohlen (6, 7). Der G-BA sieht in Fragestellung 1 lediglich MINE als einzige Option für eine Induktionstherapie vor. Diese Therapie wird weder in den Leitlinien erwähnt, noch spielt sie in der Versorgung eine relevante Rolle (12). Auch dies verdeutlicht, dass die Nichtberücksichtigung der off-label Therapien im DLBCL die Versorgungssituation nicht angemessen wiedergibt.</p> <p>Auch das IQWiG stellt fest, dass die in der TRANSFORM-Studie eingesetzten Rituximab-haltigen Induktionstherapien, welche nicht Teil</p>	<p>der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium „Hochdosisfähigkeit“ für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.</p> <p>Unter Einbeziehung der spezifischen Therapieempfehlungen für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten ergeben sich folgende Patientengruppen:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der zVT des G-BA sind, sich seit langem in der klinischen Versorgungspraxis durchgesetzt haben. Zudem liegen laut IQWiG keine Anzeichen vor, dass die in der TRANSFORM-Studie eingesetzten Induktionstherapien weniger effektiv sind als die einzig vom G-BA bestimmte Induktionstherapie MINE (1).</p> <p>AbbVie begrüßt, dass das IQWiG die TRANSFORM-Studie als Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung herangezogen hat. Warum das IQWiG jedoch nach Feststellung, dass die RCT TRANSFORM der deutschen Versorgungssituation entspricht, die Unsicherheit derart hoch einschätzt, dass die Aussagesicherheit herabgesetzt wurde und das Ausmaß nicht bestimmt werden konnte, ist nicht nachvollziehbar. Die interne Validität der Studie TRANSFORM ist durch die Randomisierung gewährleistet, weshalb das IQWiG auch ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene ableitet. Die externe Validität bestätigt das IQWiG dadurch, dass die Studie die Versorgungssituation in Deutschland wiedergibt und die Studie zur Nutzenbewertung heranzieht. Aus Sicht von AbbVie sollten somit die Voraussetzungen gegeben sein, basierend auf der TRANSFORM-Studie einen Zusatznutzen zu quantifizieren.</p> <p>AbbVie vertritt die Ansicht, dass die zVT die Therapielandschaft in der Versorgung widerspiegeln sollte. Eine Nichtberücksichtigung von off-label Therapien in der zVT führt insbesondere im DLBCL dazu, dass viele in der Versorgungsrealität der Patienten relevanten Therapien unberücksichtigt bleiben. Da auch Komparatoren in klinischen Studien anhand der Versorgungsrelevanz ausgewählt werden, führt die Nichtberücksichtigung von off-label Therapien im DLBCL dazu, dass ein relevanter Teil der vorhandenen sowie laufenden klinischen Studien im</p>	<p>Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegenden Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiegebiet nicht mehr als robuste direkt-vergleichende Evidenz für die Nutzenbewertung im DLBCL verwendet werden können.</p> <p>AbbVie würde es daher begrüßen, wenn der G-BA nach Inkrafttreten des ALBVVGs relevante off-label Therapien wieder als zVT-Optionen berücksichtigen würde. Insbesondere Rituximab-haltige Chemoimmuntherapien (bspw. RGenOx, BR) sollten aufgrund ihrer hohen Versorgungsrelevanz in der zVT enthalten sein.</p> <p>Einteilung der Fragestellung entsprechend HD-Eignung der Patienten nicht sachgerecht</p> <p>Der G-BA unterteilt in seiner aktuellen zVT das Anwendungsgebiet in zwei Fragestellungen und wählt dabei als grundlegendes Unterscheidungsmerkmal die HD-Eignung der Patienten (2). Entsprechend der Angaben in der Nutzenbewertung nimmt der G-BA an, dass für Patienten, die für eine HD-Therapie infrage kommen, eine Therapie mit kurativer Intention angezeigt ist. Für Patienten, die nicht mehr für eine HD-Therapie infrage kommen, sieht der G-BA hingegen eine Therapie mit kurativer Intention nicht mehr angezeigt. AbbVie sieht dieses Vorgehen für das vorliegende Anwendungsgebiet aufgrund mehrerer Gründe kritisch.</p> <p>Für die Einschätzung der HD-Eignung eines Patienten gibt es derzeit keine einheitliche Definition (8). Ohne diese ist es schwierig anhand von Patienten- und Krankheitscharakteristika einer gegebenen Studienpopulation eine allgemein akzeptierte Unterteilung entsprechend HD-Eignung für die Nutzenbewertung vorzunehmen.</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass für die Eignung von Patienten für eine HD-Therapie und eine Therapie mit CAR T-Zellen keine deckungsgleichen Kriterien gelten (14). Patienten, die nicht HD-</p>	<p>relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Zudem ist das Nutzenbewertungsverfahren für Axicabtagen-Ciloleucel seit dem 1. Juli 2023 laufend, sodass dessen patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA noch nicht festgestellt worden ist. Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerFO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollten.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geeignet sind, können unter Umständen für eine CAR T-Zelltherapie infrage kommen. Entsprechend schränken die Fachinformationen der zugelassenen CAR T-Zelltherapie das Anwendungsgebiet nicht auf HD-geeignete Patienten ein (9, 15). Auch für solche Patienten stellt die CAR T-Zelltherapie eine wichtige potenziell kurative Option dar, die in der aktuellen zVT des G-BA nicht abgebildet ist.</p> <p>Zusammen genommen ist die Unterteilung der zVT entsprechend der HD-Eignung nicht adäquat. Aus Sicht von AbbVie kommt die CAR T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel auch als zu berücksichtigende zVT-Option nach ärztlicher Maßgabe für nicht hochdosisfähige, aber CAR T-fähige Patienten in der Zweitlinie nach frühem Rezidiv bzw. Refraktärität infrage, da gemäß Zulassung der Einsatz von CAR T-Zelltherapien nicht durch die HD-Eignung des Patienten bestimmt wird.</p>	<p>vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosisfähigen Erwachsenen mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, FL3B und PMBCL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung⁴ eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p>

⁴ Stand 18. Oktober 2023

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktions-Chemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinie wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden.^{5,6} Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.⁷ Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p>

⁵ Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

⁶ Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6.

⁷ Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen; 9. April 2020

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar⁵. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel ist es geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, außer Betracht zu lassen. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE <i>oder</i> R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer <i>oder</i> allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>b1) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Die vorliegende Patientengruppe umfasst nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B. Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL und FL3B entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.</p> <p>In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien^{3,5} werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive Immunchemotherapieprotokolle,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.</p> <p>Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als weitere zugelassene Therapieoption kommt seit Oktober 2022 die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBCL in Betracht. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Zweitlinienbehandlung bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität ist seit dem 1. Juli 2023 laufend. Gemäß den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen CAR-T-Zellen auch für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption dar. In der deutschen S3-Leitlinie ist jedoch bezogen auf die Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten keine Empfehlung für den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel enthalten. Darüber hinaus wird auf die obigen Ausführungen zu Patientengruppe a) verwiesen, nach denen es für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten ist, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen. Axicabtagen-Ciloleucel wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass die Therapieoptionen Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten sowie ggf. der Vortherapie und dem weiteren Therapieverlauf als gleichermaßen geeignet erachtet</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden können. Daher wird in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B bestimmt.</p> <p>Hierbei ist anzumerken, dass das HGBCL erst mit der WHO-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt wird.⁸ Vor dieser Aktualisierung wurden HGBCL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBCL in Betracht zu ziehen.</p> <p>Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sind für die Behandlung des FL3B nicht zugelassen. Das FL3B ist eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugeordnet wird. Die Evidenz zu konkreten Behandlungsoptionen für das FL3B ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien finden sich keine Therapieoptionen, die spezifisch für das FL3B benannt werden, sondern es wird einhellig empfohlen, dass das FL3B analog dem DLBCL behandelt werden soll.^{3,5} Die klinischen Stellungnehmer verweisen im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen auf den Einsatz DLBCL-typischer Therapieregime, insbesondere Polatuzumab in Kombination mit</p>

⁸ Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid.</p> <p>Für die vorliegende Behandlungssituation sind neben dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel keine weiteren Wirkstoffe explizit für das FL3B zugelassen. Rituximab als Monotherapie ist allgemein für die Behandlung des folliculären Lymphoms im Stadium III-IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie zugelassen. Entsprechend der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sind jedoch CD20-Antikörper-Monotherapien bei aggressiven B-Zell-Lymphomen wie dem FL3B wirkungslos und stellen keinen Therapiestandard dar. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, allgemein für das Non-Hodgkin-Lymphom zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des FL3B und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität .</p> <p>Auf Basis der einhelligen Empfehlungen aus den vorliegenden Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist festzustellen, dass für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL3B die zulassungsüberschreitende Anwendung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidivierten oder refraktären FL3B ist es daher sachgerecht,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim FL3B als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>b2) <u>Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die Behandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten mit PMBCL nach einer Erstlinientherapie keine Wirkstoffe explizit zugelassen.</p> <p>Aus der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass das Therapieversagen beim PMBCL fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auftritt, sodass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine refraktäre Erkrankung aufweist. Die vorliegenden Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem PMBCL auf die Erstlinientherapie den Einsatz eines PD-1 Inhibitors ggf. in Kombination mit Brentuximab Vedotin.^{3,5} Diese Empfehlungen fußen auf einarmigen Studien zu Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach mind. 2</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vortherapien.^{9,10,11} Die vorliegenden Leitlinienempfehlungen der S3-Leitlinie stellen einen Expertenkonsens (starker Konsens) dar und decken sich mit den Empfehlungen der amerikanischen NCCN-Leitlinie, der schriftlichen Äußerung der DGHO sowie der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren. Es ergibt sich daher einhellig, dass der Einsatz von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin für die vorliegende Patientengruppe als derzeitiger Therapiestandard anzusehen ist. Pembrolizumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Brentuximab sind jedoch für die Behandlung des rezidierten oder refraktären PMBCL, welches innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiert oder auf diese refraktär ist, nicht zugelassen.</p> <p>Die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) sind entsprechend der generischen Zulassung der Einzelwirkstoffe für das Non-Hodgkin-Lymphom auch für Patientinnen und Patienten mit PMBCL verfügbar. CEOP und dosisadjustiertes EPOCH werden jedoch in der amerikanischen Leitlinie der NCCN⁵ nur nachrangig als weitere mögliche Therapieregime insbesondere für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL genannt. Aus den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ergibt</p>

⁹ Armand P et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299. doi: 10.1200/JCO.19.01389. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31609651; PMCID: PMC6881098.

¹⁰ Zinzani PL et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2017 Jul 20;130(3):267-270. doi: 10.1182/blood-2016-12-758383. Epub 2017 May 10. PMID: 28490569; PMCID: PMC5766837.

¹¹ Zinzani PL et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3081-3089. doi: 10.1200/JCO.19.01492. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31398081; PMCID: PMC6864847.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich, dass CEOP und dosisadjustiertes EPOCH nicht als Therapiestandard für die Behandlung des rezidierten oder refraktären PMBCL bei nicht Hochdosisfähigen Patientinnen und Patienten anzusehen sind.^{3,5} Zudem kommen gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die genannten Kombinationstherapien im Versorgungsalltag in der Regel nicht infrage, weil die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits in der CHOP-basierten Standardtherapie in der Erstlinie eingesetzt werden und bei CHOP-refraktären Patientinnen und Patienten keine Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bzw. der Wirkstoffkombinationen zu erwarten ist. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des rezidierten oder refraktären PMBCL und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Beim PMBCL handelt es sich um eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche etwa 2-4 % aller Non-Hodgkin-Lymphome ausmacht. Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie ergibt sich zudem nur eine geringe Anzahl primär refraktärer oder rezidivierter Patientinnen und Patienten. Entsprechend ist die Evidenz zu den Therapieempfehlungen äußerst limitiert. Es ist jedoch auf Basis der einhelligen Empfehlungen vorliegender Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL die zulassungsüberschreitende Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidierten oder refraktären PMBCL ist es daher sachgerecht, Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim PMBCL als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>Daher wird in der Gesamtschau für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit PMBCL Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2023). *Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Zugriff 18.09.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6691/2023-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf
2. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2023). *Lisocabtagen maraleucel: Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie*. Zugriff 18.09.2023 von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/960/#zweckmaessige-vergleichstherapie>
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. (2023). *Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) Modul 1 Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*. Zugriff 17.08.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6681/2023_05_26_Modul1_Liso_Cel.pdf
4. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2023). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lisocabtagen maraleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B, nach ≥ 2 Vortherapien)*. Zugriff 17.09.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9410/2023-04-06_AM-RL-XII_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867_TrG.pdf

5. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). (2023). *Loncastuximab tesirin: Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie*. Zugriff 18.09.2023 von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/955/#zweckmaessige-vergleichstherapie>
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. (2023). *Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) Modul 3B Erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinienchemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind*. Zugriff 17.08.2023 von https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6683/2023_05_26_Modul3_Liso_Cel.pdf
7. Georg Lenz BC, Bertram Glaß, Felix Keil, Wolfram Klapper, Maïke Nickelsen, Heinz Schmidberger, Clemens A. Schmitt, Novak Urban, . (2022). *Onkopedia Leitlinie: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom*. Zugriff 18.09.2023 von https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@_@guideline/html/index.html
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). (2022). *Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL*. Zugriff 17.09.23 von https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligem-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
9. Kite Pharma EU B.V. (2022). *Fachinformation: Axicabtagen-Ciloleucel, Yescarta®*. Zugriff 18.09.2023 von <https://www.fachinfo.de>
10. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-54.
11. Bundesministerium für Gesundheit. (2023). *Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG)*. Zugriff 17.09.2023 von <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/gesetze-und-verordnungen/detail/albvvg.html>
12. Borchmann P, Heger JM, Mahlich J, Papadimitriou MS, Riou S, Werner B. Survival outcomes of patients newly diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma: real-world evidence from a German claims database. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(10):7091-101.
13. Daneels W, Roskamp M, Macq G, Saadoon EI, De Geyndt A, Offner F, et al. Real-World Estimation of First- and Second-Line Treatments for Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using Health Insurance Data: A Belgian Population-Based Study. *Front Oncol*. 2022;12:824704.
14. Vic S, Lemoine J, Armand P, Lemonnier F, Houot R. Transplant-ineligible but chimeric antigen receptor T-cells eligible: a real and relevant population. *Eur J Cancer*. 2022;175:246-53.
15. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. (2023). *Fachinformation: Lisocabtagen maraleucel, Breyanzi®*. Zugriff 18.09.2023 von <https://www.fachinfo.de>

5.4 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	21. September 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel / Breyanzi®
Stellungnahme von	Galapagos Biopharma Germany GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.09.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel, Breyanzi®) gemäß § 35a SGB V (1). Der Wirkstoff wurde am 04.04.2022 von der europäischen Kommission zur Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B) bei erwachsenen Patienten nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Zum 28.04.2023 erfolgte die Zulassungserweiterung durch die europäische Kommission von Liso-Cel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit DLBCL, hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Galapagos nimmt nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
-I.9- bis -I.11-	<p>Fragestellungen der Nutzenbewertung von Liso-Cel und daraus resultierende Subpopulationen</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u> „Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen</p> <table border="1" data-bbox="288 786 1171 1299"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 791 427 874">Fragestellung</th> <th data-bbox="427 791 797 874">Indikation</th> <th data-bbox="797 791 1167 874">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 874 1167 1034"><i>Erwachsene mit DLBCL, HGCL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1034 427 1294">1</td> <td data-bbox="427 1034 797 1294"><i>für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i></td> <td data-bbox="797 1034 1167 1294"><i>Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i></td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	<i>Erwachsene mit DLBCL, HGCL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und</i>			1	<i>für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i>	<i>Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i>	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie									
<i>Erwachsene mit DLBCL, HGCL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, und</i>											
1	<i>für die eine Hochdosistherapie infrage kommt</i>	<i>Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i>									

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	2	<i>für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt</i>	<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Pola-BR</i> • <i>Tafasitamab+ Lenalidomid</i> 	
	3	<i>für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt</i>	<i>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>CEOP</i> • <i>dosisadjustiertes EPOCH</i> • <i>Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B)</i> 	
<i>CEOP: Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EPOCH: Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison; FL3B: folliculäres Lymphom Grad 3B; MINE: Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid; PMBCL: primär mediastinales</i>				

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="286 523 1176 587" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p><i>großzelliges B-Zell-Lymphom; Pola-BR: Polatumumab Vedotin, Bendamustin, Rituximab</i></p> </div> <p>[...]</p> <p><i>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.“</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBL, PMBCL oder FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Aus Sicht von Galapagos entspricht eine Aufteilung dieser Patientengruppe in drei Subpopulationen – in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie – nicht dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse und ist somit nicht sachgerecht. Diese Position wird von der aktuellen Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) unterstützt, die in ihren Empfehlungen keine Unterteilung von B-Zell Lymphomen</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemäß Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie vornimmt (2). Auch die deutsche S3-Leitlinie sieht „die etablierte Einteilung der Patient*innen in „transplant eligible“ (Hochdosis-fähig) und „non-transplant eligible“ (nicht Hochdosis-fähig) nicht mehr zielführend“ an (3). Ferner verzichtet bereits heute das Committee for Advanced Therapies (CAT) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) auf dieses Kriterium und nimmt keine Unterteilung des Anwendungsgebietes von Liso-Cel nach Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie vor (4).</p> <p>Das gleiche Vorgehen zeigt sich auch bei der ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen CAR-T Zelltherapie Yescarta® (Axicabtagen-Ciloleucel, Axi-Cel). So weist die Fachinformation von Yescarta® - analog zur Fachinformation von Breyanzi® - das zugelassene Anwendungsgebiet für eine gemeinsame Patientengruppe aus, unabhängig der Eignung für eine Stammzellentransplantation oder Hochdosistherapie (5, 6). Die Europäische Arzneimittelagentur nahm diese Einteilung vor, obgleich die für Yescarta® zugrundeliegende pivotale Studie ZUMA-7 in ihrem Studiendesign ausschließlich Patienten im Vergleichsarm einschloss, die für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) in Frage kamen (Standard-Chemoimmuntherapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologen Stammzellentransplantation (autoSZT)) (7).</p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit:</u></p> <p>Eine Aufteilung der Patientenpopulation in drei Subpopulationen – in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie – ist aus Sicht von Galapagos nicht sachgerecht, da es weder im Einklang mit aktuellen Leitlinien noch dem Vorgehen der europäischen Arzneimittelagentur steht. Infolgedessen spiegelt das Kriterium der Eignung für eine Stammzelltransplantation bzw. Hochdosistherapie nicht den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wider und kann zur Abgrenzung von Patientenpopulationen nicht herangezogen werden.</p>	<p>Aus den evidenzbasierten Therapieempfehlungen der vorliegenden Leitlinien^{1,2,3} geht grundsätzlich hervor, dass sich die Therapie der rezidierten oder refraktären Patientinnen und Patienten mit HGBCL und FL3B, sowie mit PMBCL bei Eignung für eine Hochdosistherapie, an der Behandlung der Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL orientiert. Für Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem PMBCL, welche sich nicht für eine Hochdosistherapie eignen, werden in den vorliegenden Leitlinien zum DLBCL abweichende Therapieoptionen empfohlen.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Erwachsene mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, welche innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind und ist hinsichtlich der Eignung bzw. Nicht-Eignung für einen intensiven Therapieansatz</p>

¹ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022.

² National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. (NICE Guideline; Band NG52).

³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). B-Cell lymphomas; Vers. 05.2022 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology).

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nicht eingeschränkt. Die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie³ unterscheidet in den Behandlungsempfehlungen bezogen auf die Zweitlinientherapie zwischen Hochdosis-fähigen Patientinnen und Patienten mit frühem oder spätem Rezidiv in primär kurativer Therapieintention und der Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosis-fähiger Patientinnen und Patienten. Dies bildet sich auch in der vorliegenden schriftlichen Äußerung der DGHO ab. Zudem wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit neuerer Therapieoptionen die etablierte Einteilung in Hochdosis-fähige und nicht Hochdosis-fähige Patientinnen und Patienten nicht mehr zielführend sei, jedoch weiterhin verwendet wird.</p> <p>Aus der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass in der klinischen Versorgungspraxis bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie das Kriterium der Hochdosisfähigkeit der Patientinnen und Patienten aufgrund der Verfügbarkeit von CAR-T-Zelltherapien nicht mehr relevant sei. Im aktuellen klinischen Versorgungskontext erfolgt gemäß den Aussagen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften die Einordnung der Patientinnen und Patienten zu den möglichen Therapieoptionen in Abhängigkeit ihrer Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die dargestellte Einschätzung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, dass das Kriterium „Hochdosisfähigkeit“ für Patientinnen und Patienten mit frühem Rezidiv bzw. Refraktärität auf die Erstlinientherapie im aktuellen Versorgungskontext nicht mehr relevant sei, beruht maßgeblich auf der pivotalen Studienevidenz zu Lisocabtagen maraleucel sowie Axicabtagen-Ciloleucel in der bewertungsgegenständlichen Behandlungssituation. Diese Einschätzung bildet sich jedoch derzeit nicht hinreichend in den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ab. Es wird vom G-BA daher als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel die Patientengruppen entsprechend der derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen in Abhängigkeit der Eignung für eine Hochdosistherapie zu differenzieren.</p>
-I.11- bis -I.12-	<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und daraus resultierende Relevanz des adjustierten indirekten Vergleichs von Liso-Cel gegenüber Axi-Cel</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u> <i>„Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur Unterscheidung der verschiedenen Fragestellungen sowie zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er bearbeitet in seinem</i></p>	

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Dossier nur 1 Fragestellung, die alle Patientengruppen des vorliegenden Anwendungsgebiets umfasst, und benennt Axicabtagen-Ciloleucel als Vergleichstherapie.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>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 Brückenkomparator Induktion + HDCT + autologe SZT durch und leitet auf dieser Basis einen Zusatznutzen von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ab.</i></p> <p><i>[...]</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>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.“</i></p> <p><u>Position Galapagos:</u></p> <p>Der G-BA legte für den Wirkstoff Liso-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) entsprechend der unter Punkt 1 dargestellter <i>Tabelle 2</i> fest. Alle vom G-BA benannten Vergleichstherapien spiegeln ausschließlich palliative Therapieoptionen wider, die im Gegensatz zu CAR-T Zelltherapien wie Liso-Cel keinen kurativen Ansatz verfolgen. Aus Sicht von Galapagos sollten im Anwendungsgebiet zugelassene CAR-T Zelltherapien als zVT von Liso-Cel Berücksichtigung finden, insbesondere wenn diese in nationalen und europäischen Leitlinien zur Behandlung der hier relevanten Patientengruppe empfohlen werden. Unter Anwendung der vier Kriterien des 5. Kapitels § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA ergibt sich somit aus Sicht von Galapagos (8), dass Axi-Cel (Yescarta®) für Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss</p>	<p>Unter Einbeziehung der spezifischen Therapieempfehlungen für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten ergeben sich folgende Patientengruppen:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegenden Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, Bestandteil der zVT ist.</p> <p><i>1. Zulassung im Anwendungsgebiet</i></p> <p>Axi-Cel ist neben Liso-Cel als einzige CAR-T Zelltherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, zugelassen. Für Patienten mit PMBCL und FL3B besteht eine Zulassung nach zwei (PMBCL) bzw. drei (FL3B) oder mehr Linien, sodass Kriterium 1 ausschließlich für Patienten mit DLBCL und HGBL erfüllt ist (6).</p> <p><i>2. Nicht-medikamentöse Therapieoptionen</i></p> <p>Als nicht-medikamentöse Therapien kommen grundsätzlich die autoSZT, die allogene Stammzellentransplantation (alloSZT) und die Bestrahlung infrage. Diese spielen allerdings nur eine untergeordnete Rolle im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p><i>3. G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet</i></p> <p>Insgesamt liegen zwei Beschlüsse vor: Polatumumab vedotin zur Behandlung des DLBCL mit Beschluss vom 20.08.2020 sowie vom 01.12.2022. In beiden Beschlüssen wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die</p>	<p>Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt (9, 10). Ferner gilt die Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus zu berücksichtigen (11).</p> <p style="text-align: center;"><i>4. Allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet</i></p> <p>Die für das hier vorliegende Anwendungsgebiet von Liso-Cel relevanten nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen Patienten mit rezidivierten/refraktären DLBCL, HGBL, PMBCL, FL3B nach einer vorangegangenen Therapielinie entsprechend der Empfehlungen für ein DLBCL zu behandeln (2, 3, 12). Infolgedessen werden Leitlinienempfehlungen zur Behandlung des rezidivierten/refraktären DLBCL zur Beurteilung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse herangezogen.</p> <p>Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit frühem Rezidiv in der Zweitlinientherapie die Behandlung mit einer gegen CD19 gerichteten CAR-T Zelltherapie und nennt hier als empfohlene Wirkstoffe Liso-Cel und Axi-Cel, da diese beiden Wirkstoffe in den pivotalen Studien hinsichtlich relevanter Überlebensparameter überzeugen konnten (3). Auch die im Juli 2022 aktualisierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für</p>	<p>ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von</p> <p>B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Zudem ist das Nutzenbewertungsverfahren für Axicabtagen-Ciloleucel seit dem 1. Juli 2023 laufend, sodass dessen patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA noch nicht festgestellt worden ist. Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hämatologie und Medizinische Onkologie spricht sich aufgrund der vorliegenden Evidenz für eine Therapie mit Liso-Cel oder Axi-Cel – nach Zulassung und Kostenübernahme – als neuen Standard bei Patienten mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv aus (12). Neben den beiden nationalen Leitlinien empfiehlt auch das amerikanische NCCN in seiner Leitlinie eine Therapie mit Liso-Cel oder Axi-Cel bei Patienten mit primär refraktär Erkrankung oder mit Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie als Standardtherapie (2). Somit befürworten amerikanische wie deutsche Leitlinien eine Zweitlinientherapie mit Liso-Cel oder Axi-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet, sodass Axi-Cel dem allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT im Anwendungsgebiet entspricht und somit eine relevante zVT darstellt.</p> <p>In der Konsequenz sind aus Sicht von Galapagos die im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierten Studien zu Liso-Cel (TRANSFORM, JCAR017-BCM-003) und Axi-Cel (ZUMA-7, KTE-C19-107) jeweils zum Vergleich gegenüber einer Induktionstherapie gefolgt von einer HDCT mit autoSZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie im Studienpool zu berücksichtigen. Die Darstellung eines adjustierten indirekten Vergleichs von Liso-Cel gegenüber Axi-Cel über den Brückenkomparator Induktion + HDCT + autologe SZT ist somit sachgerecht und sollte im Rahmen der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	<p>AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollten.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit:</u></p> <p>Unter Anwendung der vier Kriterien des 5. Kapitels § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA ergibt sich aus Sicht von Galapagos, dass Axi-Cel für Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär sind, den aktuellen Therapiestandard widerspiegelt. Somit ist Axi-cel aus Sicht von Galapagos Bestandteil der zVT. Infolgedessen ist der adjustierte indirekte Vergleich von Liso-Cel gegenüber Axi-Cel über den Brückenkompator Induktion + HDCT + autologe SZT sachgerecht und sollte im Rahmen der Nutzenbewertung durch den G-BA geprüft werden.</p>	<p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosisfähigen Erwachsenen mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, FL3B und PMBCL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktions-Chemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinie wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden. , Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar⁵. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel ist es geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, außer Betracht zu lassen. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p><u>b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Die vorliegende Patientengruppe umfasst nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B. Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL und FL3B entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.</p> <p>In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien^{3,5} werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive Immunchemotherapieprotokolle, beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.</p> <p>Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als weitere zugelassene Therapieoption kommt seit Oktober 2022 die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBCL in Betracht. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Zweitlinienbehandlung bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität ist seit dem 1. Juli 2023 laufend. Gemäß den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen CAR-T-Zellen auch für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption dar. In der deutschen S3-Leitlinie ist jedoch bezogen auf die Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Patienten keine Empfehlung für den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel enthalten. Darüber hinaus wird auf die obigen Ausführungen zu Patientengruppe a) verwiesen, nach denen es für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten ist, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen. Axicabtagen-Ciloleucel wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass die Therapieoptionen Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten sowie ggf. der Vortherapie und dem weiteren Therapieverlauf als gleichermaßen geeignet erachtet werden können. Daher wird in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hierbei ist anzumerken, dass das HGBCL erst mit der WHO-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt wird. Vor dieser Aktualisierung wurden HGBCL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBCL in Betracht zu ziehen.</p> <p>Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sind für die Behandlung des FL3B nicht zugelassen. Das FL3B ist eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugeordnet wird. Die Evidenz zu konkreten Behandlungsoptionen für das FL3B ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien finden sich keine Therapieoptionen, die spezifisch für das FL3B benannt werden, sondern es wird einhellig empfohlen, dass das FL3B analog dem DLBCL behandelt werden soll.^{3,5} Die klinischen Stellungnehmer verweisen im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen auf den Einsatz DLBCL-typischer Therapieregime, insbesondere Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid.</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die vorliegende Behandlungssituation sind neben dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel keine weiteren Wirkstoffe explizit für das FL3B zugelassen. Rituximab als Monotherapie ist allgemein für die Behandlung des folliculären Lymphoms im Stadium III-IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie zugelassen. Entsprechend der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sind jedoch CD20-Antikörper-Monotherapien bei aggressiven B-Zell-Lymphomen wie dem FL3B wirkungslos und stellen keinen Therapiestandard dar. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, allgemein für das Non-Hodgkin-Lymphom zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des FL3B und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität .</p> <p>Auf Basis der einhelligen Empfehlungen aus den vorliegenden Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist festzustellen, dass für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL3B die zulassungsüberschreitende Anwendung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nach dem</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidierten oder refraktären FL3B ist es daher sachgerecht, Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim FL3B als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>b2) <u>Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die Behandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten mit PMBCL nach einer Erstlinientherapie keine Wirkstoffe explizit zugelassen.</p> <p>Aus der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass das Therapieversagen beim PMBCL fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auftritt, sodass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine refraktäre Erkrankung aufweist. Die vorliegenden Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem PMBCL auf die Erstlinientherapie den</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Einsatz eines PD-1 Inhibitors ggf. in Kombination mit Brentuximab Vedotin.^{3,5} Diese Empfehlungen fußen auf einarmigen Studien zu Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach mind. 2 Vortherapien. , , Die vorliegenden Leitlinienempfehlungen der S3-Leitlinie stellen einen Expertenkonsens (starker Konsens) dar und decken sich mit den Empfehlungen der amerikanischen NCCN-Leitlinie, der schriftlichen Äußerung der DGHO sowie der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren. Es ergibt sich daher einhellig, dass der Einsatz von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin für die vorliegende Patientengruppe als derzeitiger Therapiestandard anzusehen ist. Pembrolizumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Brentuximab sind jedoch für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL, welches innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiviert oder auf diese refraktär ist, nicht zugelassen.</p> <p>Die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) sind entsprechend der generischen Zulassung der Einzelwirkstoffe für das Non-Hodgkin-Lymphom auch für Patientinnen und Patienten mit PMBCL verfügbar. CEOP und dosisadjustiertes EPOCH werden jedoch in der amerikanischen Leitlinie der NCCN5 nur nachrangig als</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>weitere mögliche Therapieregime insbesondere für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL genannt. Aus den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ergibt sich, dass CEOP und dosisadjustiertes EPOCH nicht als Therapiestandard für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL bei nicht Hochdosisfähigen Patientinnen und Patienten anzusehen sind.^{3,5} Zudem kommen gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die genannten Kombinationstherapien im Versorgungsalltag in der Regel nicht infrage, weil die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits in der CHOP-basierten Standardtherapie in der Erstlinie eingesetzt werden und bei CHOP-refraktären Patientinnen und Patienten keine Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bzw. der Wirkstoffkombinationen zu erwarten ist. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Beim PMBCL handelt es sich um eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche etwa 2-4 % aller Non-Hodgkin-Lymphome ausmacht. Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie ergibt sich zudem nur eine geringe Anzahl primär refraktärer oder rezidivierter</p>

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten. Entsprechend ist die Evidenz zu den Therapieempfehlungen äußerst limitiert. Es ist jedoch auf Basis der einhelligen Empfehlungen vorliegender Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL die zulassungsüberschreitende Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidivierten oder refraktären PMBCL ist es daher sachgerecht, Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim PMBCL als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>Daher wird in der Gesamtschau für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit PMBCL Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Berichte - Nr. 1623. Stand: 30. August 2023.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - B-Cell Lymphomas. Version 5.2023. Stand: 07. Juli 2023.
3. Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 018/038OL. Stand: Oktober 2022.
4. Kompetenz-Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste. Hinweise des KC Onkologie zur Begutachtung von Anträgen auf Leistungszusage der GKV für geplante stationäre Behandlungen mit CAR-T-Zellen. Stand: 10. Oktober 2022.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. BREYANZI® 1,1 – 70 × 106 Zellen/ml / 1,1 – 70 × 106 Zellen/ml Infusionsdispersion. Stand: April 2023.
6. Kite Pharma EU B.V. Yescarta®. Stand: 22. Oktober 2022.
7. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Yescarta. International non-proprietary name: axicabtagene ciloleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004480/II/0042. Stand: 22. April 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, geändert am 20. April 2023 und in Kraft getreten am 22. Juli 2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Polatuzumab Vedotin (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Bendamustin und Rituximab) - D-507. Beschluss vom 20. August 2020.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Polatuzumab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Kombination mit Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (R-CHP)) - D-827. Beschluss vom 1. Dezember 2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006, geändert am 15. September 2022 und in Kraft getreten am 7. Dezember 2022.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom. Stand: Juli 2022.

5.5 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	21. September. 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gilead Sciences GmbH ist der Meinung, dass die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für die CAR-T-Zelltherapie, Lisocabtagen-Maraleucel, bei Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, den aktuellen deutschen S3-Leitlinien nicht entspricht [1]. Die benannte Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) wird basierend auf Einschätzung klinischer Experten nicht für die Behandlung der genannten Indikationen eingesetzt und entspricht auch nach Ansicht des G-BA nicht der deutschen Versorgungsrealität.</p> <p>In den aktuellen Leitlinien wird für Patienten mit einem frühen Rezidiv (≤ 12 Monate) eine Therapie mit Axi-Cel oder Liso-Cel empfohlen, für Patienten mit einem späten Rezidiv (> 12 Monate) eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit Rituximab gefolgt von einer HDT und ASCT.</p> <p>Eine ASCT erfolgt nur nach mindestens partieller Remission nach einer Induktions-Chemotherapie. Eine alloSCT kommt nur für Patienten mit sehr hohem Rezidivrisiko infrage, oder wenn eine ausreichende Stammzellgewinnung zur ASCT nicht möglich war.</p> <p>Die Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinien sind Induktionstherapien, die eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem Cluster of Differentiation 20 (CD20)-Antikörper Rituximab vorsieht (z. B. R-GDP:</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin/Carboplatin, R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cytarabin [High-Dose Ara-C] + Cisplatin [Platinol], R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid).</p>	<p>Siehe Ausführungen ab Seite S. 213 ff</p>
<p>Gilead wendet sich gegen die Benennung von Yescarta® mit dem Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) als abschlagspflichtigen Kombinationspartner. Für weitere Informationen bitte s. Gilead Sciences GmbH Stellungnahme zum <i>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage XIIa –Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V): Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen vom 27. Juni 2023.</i></p>	<p>Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <p>- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>b1) <u>Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. <p>b2) <u>Erwachsene mit primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. <p>Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 09.12.2022]

5.6 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2023 eine Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) von Bristol-Myers Squibb GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi) ist in einem neuen Anwendungsgebiet zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) oder folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA in drei Patientengruppen und legt dabei eine Induktionstherapie mit MINE gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie sowie bei anderen Patient:innengruppen eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung verschiedener Optionen fest.</p> <p>Das IQWiG unterscheidet in (A) Patient:innen, für die eine Hochdosistherapie infrage kommt, (B) Patient:innen, für die bei DLBCL oder HGBL eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt und (C) Patient:innen, für die bei PMBCL oder FL3B eine Hochdosistherapie nicht infrage kommt. Bei seiner Bewertung sieht das IQWiG für die Patient:innengruppen (B) und (C) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für Patient:innengruppe (A) unterscheidet das Institut in Patient:innen unter 65 Jahren, für die ein Anhaltspunkt für einen nicht</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>quantifizierbaren Zusatznutzen vorliegt und in Patient:innen ab 65 Jahren, für die ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Versorgungsrelevante Off-Label-Therapien sind bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Bei der Festlegung der zVT bleibt insb. intransparent, wie der G-BA mit den Änderungen im ALBVVG umgeht. Die zVT wurde laut G-BA im Juni 2023 festgelegt, also vor dem Inkrafttreten des ALBVVG. Bei der Festlegung muss der G-BA aktuell jedoch nach §6 AM-NutzenV auf die tatsächliche Versorgungssituation abstellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann der Gemeinsame Bundesausschuss dabei ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und u.a. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Sofern also im vorliegenden Anwendungsgebiet in den vorliegenden Leitlinien für die Behandlung zugelassene als auch nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden, die patientenindividuell den anderen vorzuziehen sind, so sind diese Alternativen bei der Festlegung der zVT zu berücksichtigen.</p>	<p>Die ursprünglich bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen maraleucel unter den Auswirkungen Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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 grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, 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 Behandlung des DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.</p> <p>In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.
<p>Rückkehr zur rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis bei der Benennung von Arzneimitteln gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erforderlich</p> <p>Als Arzneimittel, die gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, benennt der G-BA im Entwurf Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta). Diese Vorgehensweise ist deutlich zu kritisieren und muss revidiert werden.</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Die Praxis des G-BA wies in der ersten Jahreshälfte 2023 keine auffälligen Abweichungen zu den gesetzlichen Vorgaben auf. Seit dem 1. Juni 2023 veröffentlicht der G-BA nun im Rahmen der Veröffentlichung der Nutzenbewertung auch die jeweiligen Entwürfe für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Das Vorgehen des G-BA ist aus einer Reihe von Gründen unzulässig und muss revidiert werden. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Zunächst ist anzumerken, dass das Vorgehen des G-BA bei seinen Benennungen bzw. Nichtbenennungen weiterhin unzureichend transparent ist. Es bleibt weiterhin nicht nachvollziehbar, welche Arzneimittel insgesamt geprüft wurden bzw. zu welcher Schlussfolgerung der G-BA dabei jeweils gekommen ist. Diese</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Informationen sind für die Transparenz und Nachvollziehbarkeit des Verfahrens zwingend erforderlich.</p> <p>Zentral ist, dass die vom G-BA erfolgten Vorschläge für Benennungen von Kombinationen als zulassungs- und gesetzeswidrig einzustufen ist. Der G-BA definiert hierbei, dass sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, eine Benennung von Kombinationen nicht in Betracht kommt. In anderen Fällen differenziert der G-BA je nach Angaben in „bestimmte“ oder „unbestimmte“ Kombinationen. Sofern in der Fachinformation keine Angaben zu Kombinationen enthalten sind, überprüft der G-BA, ob einer Kombination etwas entgegensteht (beispielsweise Gegenanzeigen). Wenn die Fachinformation keine entsprechenden Angaben enthält (dies betrifft die überwiegende Mehrzahl der im Beschluss vom 27. Juni 2023 benannten Kombinationen), wird vom G-BA von einer sog. „offenen“ Kombination ausgegangen. Hier erachtet der G-BA eine Kombinationsbenennung also bereits dann für zulässig, wenn die jeweiligen Arzneimittel eine simple Überschneidung in dem zugelassenen Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Die Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V lautet jedoch: „In dem Beschluss benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arznei-mittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, es sei denn, der Gemeinsame Bundesausschuss hat nach Absatz 1d Satz 1 fest-gestellt, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt.“ Demnach dürfte eine Kombinationsbenennung nur Arzneimittel erfassen, die für</p>	<p>Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine konkrete Kombinationstherapie arzneimittelrechtlich im Sinne einer In-Label-Kombination zugelassen sind und mit der auf die damit ausdrücklich vermittelte Erlaubniswirkung abgestellt wird. Dies entspräche dem Prinzip der arzneimittelrechtlichen Zulassung, bei der es erforderlich ist, dass das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zum Zwecke der Kombinationstherapie in der Zulassung erlaubt wird. Auch der G-BA hielt sich in seinen bisherigen AMNOG-Nutzenbewertung seit 2011 an genau diesem Prinzip: war eine Kombination gemäß dem Zulassungsstatus nicht vorgesehen, wurde sie vom G-BA in seinen Beschlüssen stets als nicht zugelassen aufgeführt. Die neue Benennungspraxis des G-BA (mit der überraschenden Methode „Alles ist erlaubt, solange nicht verboten“) steht hingegen klar im Widerspruch zu den Grundprinzipien der arzneimittelrechtlichen Zulassung und auch seiner eigenen Beschlusspraxis. Für eine solche eigenmächtige Ausweitung des Kombinationsabschlages durch den G-BA auf einen Off-Label-Use gibt es keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Die Benennungen des G-BA verstoßen auch gegen die rechtssystematischen Vorgaben. So sieht § 35a Abs. 1d SGB V vor, dass die pharmazeutischen Unternehmer die Feststellung beantragen können, ob eine Kombinationstherapie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Diese gesetzlich explizit vorgesehene Befreiungsmöglichkeit läuft jedoch durch die neue Praxis des G-BA ins Leere. Das Recht auf die Nichtbenennung wird durch das Vorgehen des G-BA vielmehr ausgehebelt. Der G-BA benennt in seinen Entwürfen wissentlich Kombinationen, die explizit nicht als Teil der arzneimittelrechtlichen Zulassung untersucht wurden, so dass hierzu keine Studien vorliegen können (es können von vornherein nur solche Kombinationstherapien zugelassen werden, deren Wirksamkeit und</p>	<p>Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unbedenklichkeit in Zulassungsstudien untersucht wurde). Zugleich könnten solche Studien teils auch grundsätzlich nicht mehr durchgeführt werden, da diese Benennungen aufs grösste dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse widersprechen (siehe unten). Die vom G-BA benannten Kombinationen ohne positive arzneimittelrechtliche Zulassung (In-Label-Kombination) wären zugleich gar nicht AMNOG-fähig. Dem entspricht auch die o.g. Bewertungspraxis seit dem Inkrafttreten des AMNOG. In der AMNOG-Praxis wurden noch nie alle in Betracht kommenden Arzneimittel, die überschneidend zur Behandlung der betreffenden Erkrankung zugelassen waren, als potenzielle Kombinationspartner des jeweils zu bewertenden Arzneimittels angesehen, deren Zusatznutzen zu bewerten wäre. Die Möglichkeit einer Nichtbenennung nach §35a Abs. 1d und 3 ist für die vom G-BA benannten Kombinationen außerhalb der In-Label-Kombination somit objektiv nicht gegeben.</p> <p>Zugleich gilt, dass das Verfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V keine Bewertung auslöst, die über den gegenständlichen Prüfumfang des regulären Nutzenbewertungsverfahrens hinausgeht. Für die Kombinationstherapien soll also nicht nur kein Bedarf für das Antragsverfahren nach § 35a Abs. 1d SGB V bestehen, viel mehr soll hierfür der Antrag sogar unzulässig sein, wenn ein Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist. Aufgrund eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V werden und können also keine Kombinationstherapien geprüft werden, die nicht ohnehin im Rahmen der regulären Nutzenbewertung geprüft würden. Festzuhalten ist also, dass das Vorgehen des G-BA nicht mit den gesetzlichen Vorgaben kompatibel wäre.</p>	<p>bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anzumerken ist zudem, dass das Vorgehen des G-BA zu rein fiktiven und medizinisch abwegigen Benennungen führt, da u.a. auch auf die Beurteilung des Standes der medizinischen Erkenntnisse verzichtet wird. Dies wird aus der Erläuterung in den tragenden Gründen deutlich. Demnach sei mit der Benennung „keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.“</p> <p>Mit dem Disclaimer-Charakter der o.g. Aussage wird offenkundig die ausbleibende Prüfung der benannten Kombination hinsichtlich der Plausibilität gegenüber dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse untermauert. Der Verzicht auf die Beurteilung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab ist jedoch nicht haltbar. Die Benennung als Kombinationstherapie sowie die Prüfung der Voraussetzungen für die Benennung sind gemäß §35a Abs. 1d und 3 SGB V Bestandteil der Beschlüsse über die Nutzenbewertung. Hierbei gilt nach § 7 Abs. 2 AM-NutzenV der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse als Maßstab für die Beurteilung. Die Möglichkeit eines Verzichts auf dieses Prüfkriterien ist also nicht gegeben (siehe oben). Zudem führt das Vorgehen des G-BA zu medizinisch absurden und praxisfernen Benennungen mit verheerender Signalwirkung. So widersprechen z.B. Benennungen zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Kombinationen aus mehreren Fixkombinationen) dem</p>	<p>V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Medizinisch unplausible Benennungen präsentiert der G-BA aber auch für andere Therapiegebiete, ob bei seltenen Krebserkrankungen (Kombination von CAR-T-Zelltherapien) oder häufigeren Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz (Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse). Die Tragweite ausstrahlender Wirkungen solcher medizinisch abwegigen Feststellungen ist kaum abschätzbar. Sie stellen zumindest die medizinische Plausibilität der G-BA-Beschlüsse und die Glaubwürdigkeit des gesamten AMNOG-Prozesses zunehmend in Frage.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA bei der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V ist somit zulassungswidrig, rechtlich unzulässig und führt zu medizinisch abwegigen Feststellungen. Der G-BA sollte sein Vorgehen bei den Benennungen zwingend überarbeiten und zu einer rechtlich konformen und medizinisch sachgerechten Praxis zurückkehren.</p>	<p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGBV nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	22.09.2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 01.09.2023 auf der Webseite des G-BA veröffentlicht wurde [1].</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel im zugelassenen Anwendungsgebiet (AWG) 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 [1, 2].</p> <p>Versorgungssituation im AWG</p> <p>Das DLBCL ist ein besonders aggressiv verlaufender Subtyp der Non-Hodgkin-Lymphome [3]. Die kombinierte Immuntherapie im Rahmen der Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL hat in der Indikation enorme Behandlungsfortschritte mit sich gebracht [4-8]. Jedoch erleidet ein beträchtlicher Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten ein Rezidiv oder spricht nicht adäquat bzw. gar nicht auf die Therapie an [9-12], sodass es sich bei diesem Patientenkollektiv um eine nur schwer behandelbare Patientenpopulation handelt. Die der Nutzenbewertung zu Lisocabtagen maraleucel zugrundeliegende Zulassungspopulation adressiert exakt diese Patientinnen und Patienten, die nicht auf ihre Vortherapie angesprochen haben [1]. Eine refraktäre Erkrankung geht für die Patientinnen und Patienten mit einer deutlichen Verschlechterung der Krankheitsprognose einher. Die</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mehrheit der behandelten Patientinnen und Patienten spricht nicht oder nicht ausreichend auf weitere Therapieansätze an und verstirbt binnen weniger Monate an den Folgen dieser aggressiven Lymphom-Erkrankung [13]. Es besteht folglich ein enorm hoher ungedeckter klinischer Bedarf an neuen Therapien in der Indikation des DLBCL.</p> <p>Einordnung der Stellungnahme</p> <p>Die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) ist in Besitz der Vermarktungsrechte von Loncastuximab tesirin (Zulassungsinhaber: ADC Therapeutics (NL) B. V.) für den europäischen Markt. Loncastuximab tesirin wurde am 20.12.2022 seitens der europäischen Kommission als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des r/r DLBCL und des hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL) nach zwei oder mehr systemischen Behandlungslinien zugelassen und ist seit dem 15.05.2023 auf dem deutschen Markt verfügbar [14, 15].</p> <p>Sobi beteiligt sich im aktuellen Stellungnahmeprozess zu Lisocabtagen maraleucel, da es im Rahmen des Verfahrens um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie für zukünftige Therapien in (angrenzenden) AWGs von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>Im Folgenden nimmt Sobi Stellung zu der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sowie zu den durch den G-BA benannten Kombinationstherapien im betreffenden AWG.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17 im Teil II der Nutzenbewertung, Zeile 4 bis 25	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG legt im Rahmen der Nutzenbewertung die vom G-BA bestimmte ZVT wie folgt dar [1]:</p> <p><i>„Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Erwachsene mit DLBCL, HGBL, PMBCL und 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 (Fragestellung 1):</i> <ul style="list-style-type: none"> o <i>Induktionstherapie mit MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie</i> - <i>Erwachsene mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind und für die eine Hochdosistherapie</i> 	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nicht infrage kommt (Fragestellung 2): Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Pola-BR (Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab)</i> ○ <i>Tafasitamab + Lenalidomid</i> <p>- <i>Erwachsene mit PMBCL und 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 (Fragestellung 3): Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison)</i> ○ <i>dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison)</i> ○ <i>Monotherapie Rituximab (nur für Personen mit FL3B)</i> <p>Anmerkung:</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse stellen aus Sicht von Sobi die vom G-BA aufgeführten Chemotherapien CEOP, dosisadjustiertes EPOCH und die Monotherapie Rituximab keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL) genauso aber auch für das primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3B (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, dar.</p> <p>Für die Behandlung des PMBCL empfiehlt die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) [4] die Chemotherapien CEOP und EPOCH ausschließlich für die Erstlinientherapie und zusätzlich stets in Kombination mit Rituximab für die Behandlung des PMBCLs. Für die Rezidiv-Behandlung sind diese Therapien nicht zeitgemäß und werden im Rahmen der Leitlinie nicht empfohlen.</p> <p>Die S3-Leitlinie von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [10] führt zusätzlich noch die Chemotherapie R-CHOP für die Erstlinienbehandlung des PMBCL mit auf. Im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinie der DGHO werden aber auch bei</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser S3-Leitlinie Chemotherapien CEOP, EPOCH und die Monotherapie Rituximab nicht als empfohlene Therapiemöglichkeiten für die Behandlung von rezidivierten und refraktären Patienten in der zweiten Behandlungslinie geführt.</p> <p>Für die Behandlung von Patienten mit FL3B empfiehlt die S3-Leitlinie der AWMF [10] sowohl in der Erstlinientherapie als auch in der Behandlung von rezidivierten oder refraktären Patienten eine Behandlung analog dem DLBCL NOS (Not otherwise specified). Bei den Empfehlungen der Leitlinie hinsichtlich der Zweitlinien-Behandlung von DLBCL NOS findet sich wiederum, genauso wie auch für PMBCL, keine Empfehlung für die Behandlung mit CEOP, EPOCH oder einer Rituximab-Monotherapie.</p> <p>Aus Sicht von Sobi sollten daher die Chemotherapien CEOP, EPOCH und eine Rituximab-Monotherapie aus der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gestrichen werden.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 213 ff.</p>
Seite 2 bis 3 des Beschlusses zur Benennung von Arzneimittel	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung des diffus großzelligem B-Zell-</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
n in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	<p>Lymphom (DLBCL), hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3B (FL3B) eingesetzt werden können:</p> <p>a) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und follikulärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)</p> <p>b1) Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta)</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht von Sobi liegen die Voraussetzungen für die Benennung von Kombinationspartnern gem. § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel nicht vor, weshalb die Benennung von Axicabtagen-Ciloleucel aus der Beschlussvorlage zu streichen und nicht als Kombinationspartner zu benennen ist.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V sowie § 130e SGB V sind vom G-BA nur Wirkstoffe für eine Kombinationstherapie zu benennen, die <i>aufgrund</i> der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.¹ Die Zulassung des bewerteten Arzneimittels muss damit die Kombination der Wirkstoffe begründen bzw. selbst veranlassen. Diese Voraussetzung ist beim benannten Wirkstoff nicht erfüllt.</p>	

¹ Zur Bedeutung des Wortes „aufgrund“ siehe Duden online: <https://www.duden.de/rechtschreibung/aufgrund> **Praeposition**

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine „Kombinationstherapie“ ist nach ihrem Wortsinn eine Therapie, bei der mehrere Arzneimittel im Rahmen einer Therapie (kombiniert) eingesetzt werden. Kennzeichnend für eine Kombination ist, dass die Reihenfolge, in der Arzneimittel eingesetzt werden können, grundsätzlich unberücksichtigt bleibt.² Diese Abgrenzung muss auch in der Abrechnungspraxis der vom § 35a Abs. 3 S. 4 betroffenen Verordnungen zwingend sichergestellt werden, auch um zu vermeiden, dass mögliche Therapiewechsel fälschlicherweise als Kombination gewertet werden. Da der Gesetzgeber in § 35a Abs. 3 S. 4, 130e SGB V ausdrücklich „Kombinationstherapien“ geregelt hat, liegt es nahe, dass vom Wortlaut der Regelung ausschließlich Arzneimittel umfasst werden, die gemäß arzneimittelrechtlicher Zulassung ausdrücklich in einer Kombination eingesetzt werden. Maßgebend ist damit, dass das Arzneimittel gem. der in Ziffer 4.1 der Fachinformation zugelassenen Anwendungsgebiete ausdrücklich „in Kombination“ mit einem anderen Arzneimittel eingesetzt wird.</p> <p>Das Vorgehen des G-BA in der am 1. September publizierten Beschlussvorlage zur Benennung der Kombinationen verkennt, dass die arzneimittelrechtliche Zulassung für die Anwendung der Kombination kausal sein muss. Der G-BA benennt in seinen</p>	

² Kommt es auf eine bestimmte Reihenfolge an, in der eine Zusammenstellung von Objekten erfolgt, liegt eine Permutation vor. Vgl. hierzu grundlegend: [https://de.wikipedia.org/wiki/Kombination_\(Kombinatorik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Kombination_(Kombinatorik))

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bisher publizierten Beschlüssen systematisch auch Wirkstoffe, welche im bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sind und für die gemäß Fachinformation keine Kontraindikation für die Kombination besteht. Anders formuliert erscheint es dem G-BA für die Benennung als Kombinationstherapie ausreichend, dass ein Wirkstoff für das Anwendungsgebiet zugelassen ist und eine gemeinsame Anwendung mit dem bewerteten Wirkstoff nicht explizit kontraindiziert ist.</p> <p>Diese Herangehensweise verkehrt die gesetzlichen Vorgaben in ihr Gegenteil, wonach die Kombination aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung eingesetzt wird. Der konkrete Einsatz muss also seine Grundlage gerade in der Zulassung finden und nicht lediglich – negativ – ausgeschlossen sein.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Auslegung lässt sich auch rechtssystematisch gemäß des in § 35 a Abs. 1d SGB V beschriebenen Verfahrens herleiten, wonach ein beträchtlicher Zusatznutzen einer Kombinationstherapie festgestellt werden kann. Hierfür gehen G-BA und Bundesregierung übereinstimmend davon aus, dass der Bewertungsgegenstand bei der Benennung der Kombinationstherapie mit dem der Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 SGB V gleich sein muss. Demnach sollen bei den Verfahren die gleichen Kombinationstherapien bewertet werden. Da nach bisheriger Praxis des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung jedoch nur In-Label-Kombinationen eines zu bewertenden Arzneimittels bewertet werden, die explizit in Ziffer 4.1 der Fachinformation genannt werden, gilt dieses Vorgehen auch für die Benennung von Kombinationstherapien.</p> <p>Des Weiteren ist davon auszugehen, dass für nicht in Absatz 4.1 genannte Kombinationen keine ausreichende klinische Evidenz vorliegt und sie daher nach dem Grundsatz der evidenzbasierten Medizin (dem das SGB V insgesamt unterworfen ist) nicht empfohlen bzw. hinreichend geprüft sind.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Benennung der CAR-T Therapie Axicabtagen-Ciloleucel als Kombinationspartner für die CAR-T Therapie Lisocabtagen maraleucel ist ein deutliches Beispiel dafür, dass die etablierte Vorgehensweise des G-BAs bei der Benennung von Wirkstoffen für Kombinationstherapien zu unsinnigen und medizinisch höchst zweifelhaften Ergebnissen führt. Für eine Kombinationstherapie dieser zwei CAR-T Therapien liegt keinerlei medizinische Evidenz und dementsprechend keine Sinnhaftigkeit vor.</p> <p>Aus Sicht von Sobi ist im bewerteten Anwendungsgebiet eine Benennung von Axicabtagen-Ciloleucel als Kombinationstherapie somit strikt abzulehnen.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 234 ff. und S. 242 ff.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen *Lisocabtagen maraleuceel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-48 - Version 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 1623.* 2023.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH Co KGaA *BREYANZI® 1,1 – 70 x 106 Zellen/ml / 1,1 – 70 x 106 Zellen/ml Infusionsdispersion: Fachinformation.* 2023.
3. Liu Y and Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2019; 94(5): 604-616.
4. Lenz G, Chapuy B, Glaß B, Keil F, and Klapper W *Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2022.
5. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, and Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 235-242.
6. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, Reiser M, Nickenig C, Clemens M, Peter N, Bokemeyer C, Eimermacher H, Ho A, Hoffmann M, Mertelsmann R, Trumper L, Balleisen L, Liersch R, Metzner B, Hartmann F, Glass B, Poeschel V, Schmitz N, Ruebe C, Feller AC, Loeffler M, and German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study G. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol.* 2008; 9(2): 105-116.
7. Salles G, Barrett M, Foa R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M, and Maloney DG. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017; 34(10): 2232-2273.
8. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, and Horning SJ. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): 3121-3127.
9. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Ferme C, and Tilly H. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010; 116(12): 2040-2045.
10. Borchmann P and Skoetz N *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten - Version 1.0 - AWMF-Registernummer: 018/038OL.* 2022.
11. Sarkozy C and Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018; 31(3): 209-216.
12. Sehn LH and Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015; 125(1): 22-32.
13. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wieszorek J, Go WY, and Gisselbrecht C. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017; 130(16): 1800-1808.
14. Europäische Kommission *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 20.12.2022 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel*

"Zynlonta - Loncastuximab tesirin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2022.

15. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Zynlonta 10 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 2022.

5.8 Stellungnahme der Ipsen Pharma GmbH

Datum	<< 22.09.2023 >>
Stellungnahme zu	<< Lisocabtagen maraleucel/ Breyanzi>> Vorgang: 2023-06-01-D-951
Stellungnahme von	<< Ipsen Pharma GmbH >>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 01.09.2023 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel, Handelsname Breyanzi.</p> <p>Breyanzi als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen 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.</p> <p>Ipsen Pharma GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung zu folgendem Thema:</p> <p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat ein Nutzendossier zu Breyanzi vorgelegt, welches sich entsprechend der Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit von Erwachsenen mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B bezieht, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, bezieht.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheidet sich in den drei vom G-BA definierten Patientenpopulationen. Der pU legte im Dossier die Studien TRANSFORM vor, die Lisocabtagen maraleucel gegen Induktion + Hochdosischemotherapie (HDCT) + autologe Stammzelltransplantation (SZT) vergleicht. Zusätzlich legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel über den Brückenkomparator Induktion + HDCT + autologe SZT vor.</p> <p>Das IQWiG bewertet die Abweichung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der am 01.09.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung folgendermaßen: „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 [...].“ [1]</p> <p>Das IQWiG bewertet weitergehend: „Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum adjustierten indirekten Vergleich von Lisocabtagen maraleucel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel anhand der RCTs TRANSFORM und ZUMA-7 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da Axicabtagen-Ciloleucel nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht [...].“ [1]</p> <p>PUs steht häufig nur die Zulassungsstudie als solide Evidenzgrundlage für die Nutzenbewertung im Dossier zur Verfügung, die weit vor Bekanntwerden der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie initiiert wurde. Daher ist es herausfordernd den Vorgaben des G-BA gerecht zu werden.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">- Wir begrüßen daher den pragmatischen Ansatz der Anerkennung der RCT TRANSFORM zur Ableitung des Zusatznutzens in Fragestellung 1.- Der indirekte Vergleich zwischen Lisocabtagen maraleucel und Axicabtagen-Ciloleucel wird vom IQWiG nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Axicabtagen-Ciloleucel ist ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel. [2] Aus Sicht von Ipsen sollte dieser Vergleich, um die Herausforderung der Evidenzgenerierung zu würdigen, im Rahmen der Beurteilung des Zusatznutzens dargestellt und im Gesamtkontext bewertet werden.	<p>Zur zVT siehe Ausführungen auf S. 159 ff.</p> <p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da Axicabtagen-Ciloleucel für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht zutreffend	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1623. Lisocabtagen maraleucel (DLBCL, HGBL, PMBCL und FL3B, Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6691/2023-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf. [Zugriff am: 22.09.2023]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2023-B-050-z Lisocabtagen maraleucel. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6692/2023-06-01_Informationen-zVT_Lisocabtagen-maraleucel_D-951.pdf. [Zugriff am: 22.09.2023]

5.9 Stellungnahme der DAG-HSZT / DGHO / GLA

Datum	13. September 2023
Stellungnahme zu	Lisocabtagen Maraleucel (Nutzenbewertung IQWiG vom 30.08.2023)
Stellungnahme von	<i>DAG-HSZT / DGHO / GLA</i>
Beteiligte Autoren	Prof. Dr. Peter Dreger (DAG-HSZT) Prof. Dr. Francis Ayuk (GLA) Prof. Dr. Wolfgang Bethge (DAG-HSZT) Prof. Dr. Björn Chapuy (GLA) Prof. Dr. Bertram Glaß (GLA) Prof. Dr. Michael Schmitt (GLA) Prof. Bernhard Wörmann (DGHO)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung vom 30.08.2023 (Nr. 1623) festgestellt, dass sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lisocabtagene Maraleucel (Lisocel) zur Behandlung großzelliger B-Zell-Lymphome (DLBCL, HGBCL, PMBCL, FL3B) in der zweiten Therapielinie nur für solche Patienten* ergeben, die jünger als 65 Jahre sind und als hochdosisfähig gelten können. Für alle anderen Subgruppen (nicht hochdosisfähig und/oder ≥ 65 Jahre alt) hält das IQWiG den Zusatznutzen in dieser Indikation für nicht belegt. Hierzu wurde das Stellungnahmeverfahren am 01.09.2023 eröffnet. Basis der Nutzenbewertung ist die randomisierte Phase-III-Studie TRANSFORM, in der Lisocel mit dem bisherigen Standard Platin-haltige Salvagetherapie mit konsolidierender Hochdosischemotherapie und autologer Stammzelltransplantation (autoHCT) verglichen wird.</p> <p>Auf der Basis der Daten der Zulassungsstudie ist Lisocabtagene Maraleucel (Lisocel) ein neuer Therapiestandard in der Zweitlinientherapie von Pat. mit großzelligem Lymphom, die für eine Hochdosistherapie geeignet sind.</p> <p>Bei Hochdosistherapie-geeigneten Patienten ist dies dadurch begründet, dass die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie und die sich daraus ableitenden Unsicherheiten für die Nutzenbewertung nicht nachvollzogen werden können. Das MINE-Regime entbehrt im untersuchten Setting jeglicher Rationale und Evidenz, während die in der Zulassungsstudie als Standard-Komparator verwendeten Platin-haltigen Chemoimmuntherapien dem seit Jahrzehnten praktizierten (und finanzierten) nationalen und internationalen Goldstandard entsprechen. Allerdings sind Platin-basierte Chemotherapien für den Einsatz in der Lymphomtherapie in Deutschland nicht zugelassen, und kamen mangels Anerkennung der off-Label-Verordnungsfähigkeit durch den G-BA damit nicht als Zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Nach der im Juli 2023 erfolgten Neufassung der gesetzlichen Regelungen durch das ALBVVG ist es jedoch möglich, die Zweckmäßige Vergleichstherapie zu ändern und durch Berücksichtigung platinhaltiger</p>	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Induktionsschemata an die Versorgungsrealität anzupassen. Dies muss im aktuellen Verfahren umgesetzt werden, z.B. durch ein Addendum.</p> <p>Informative univariate Subgruppenanalysen unstratifizierter Parameter wie dem Lebensalter gibt das Design der TRANSFORM-Studie nicht her.</p> <p>Bei nicht autoHCT-geeigneten Patienten müssen die Daten der einarmigen PILOT-Studie berücksichtigt werden, die kuratives Potenzial der Zweitlinientherapie mit Lisocel für einen nennenswerten Anteil der behandelten DLBCL-Patienten dieser Gruppe wahrscheinlich machen, welches bei den festgelegten Zweckmäßigen Vergleichstherapien bisher nicht dokumentiert ist. Dies gilt insbesondere für die Pat. mit PMBCL und FL3B (Fragestellung 3), für die die im Rahmen des Verfahrens festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie aus medizinischen und pharmakologischen Gründen ungeeignet erscheint.</p> <p>Sinnvoll wäre grundsätzlich der Einschluss von Axicacabtagen-Ciloleucel (Axicel) in die Zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies deswegen, weil aufgrund Größe und Reife der zur Verfügung stehenden Datenbasis einschließlich Lebensqualitäts-bezogener Endpunkte die Nutzenbewertung von Axicel im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard mit größerer Exaktheit und Qualität möglich sein sollte, als sie im vorliegenden Verfahren möglich ist.</p> <p><small>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</small></p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten</p>
<p>2. Einleitung: Grundlagen</p> <p>Das <i>diffuse großzellige B-Zell-Lymphom</i> (DLBCL) ist mit einer Inzidenz von 4-5 / 100000 in Europa das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom. Das DLBCL kann in jedem Lebensalter auftreten, ist mit einem Altersmedian jenseits des 70. Lebensjahrs jedoch präferenziell eine Erkrankung des älteren Menschen ¹. Es führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie bei einem Teil der Patienten Allgemeinsymptome (B-</p>	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomatik). Der Therapieanspruch ist kurativ. Therapiestandard in der Erstlinie ist eine Chemoimmuntherapie mit 6 Zyklen des R-CHOP-Protokolls. Je nach patientenindividuellem Internationalem Prognostischen Index (IPI) kann damit eine Heilungsrate von 55% bis 90% erreicht werden ², so dass sich in jüngerer Zeit risikoadaptierte, IPI-geleitete Deeskalationen bzw. Intensivierungen des R-CHOP-Basisregimes etabliert haben ³(Abbildung 1). Eine kürzlich abgeschlossene randomisierte Phase-3-Studie deutet darauf hin, dass die Behandlungsergebnisse durch die Substitution von Vincristin durch Polatumumab Vedotin zu R-CHOP weiter verbessert werden können ⁴.</p> <p>Das <i>primäre mediastinale B-Zell-Lymphom</i> (PMBCL) wird in der neuen Auflage der WHO-Klassifikation wie das DLBCL den großzelligen B-Zell-Lymphomen (LBCL) zugeordnet. Mit nur 2-3% der Non-Hodgkin-Lymphome insgesamt stellt es eine seltene Entität dar ⁵. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 30 und 40 Jahren, Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Die Erkrankung ist klinisch durch den namensgebenden, in der Regel großen Mediastinaltumor charakterisiert. Der Therapieanspruch ist ebenfalls kurativ. Mit einer am DLBCL orientierten Erstlinientherapie mit R-CHOP-basierten Therapieregimen, ggf. kombiniert mit konsolidierender Radiotherapie, können Heilungsraten von >80% erwartet werden ⁶. Neuere Studien deuten darauf hin, dass diese Ergebnisse durch dosisintensivierte R-CHOP-Modifikationen verbessert werden können und auf diese Weise die Radiotherapie entbehrlich wird ⁷. Ein bemerkenswerter Unterschied zum DLBCL ist, dass ein eventuelles Therapieversagen fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie stattfindet, während explizite Rezidive äußerst selten sind ⁶⁻⁸.</p> <p>Das <i>Follikuläre Lymphom (FL) Grad 3B</i> wurde (im Gegensatz zu den FL G1-3A) aufgrund der biologischen Eigenschaften traditionell den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugerechnet. Die neue WHO-Klassifikation trägt dem erstmals Rechnung, indem sie die Bezeichnung <i>Follikuläres großzelliges B-Zell-Lymphom</i> (Follicular large B-cell lymphoma, FLBL) für das vormalige FL Grad 3B einführt ⁵. Das FL 3B / FLBL ist eine sehr seltene Entität, die <1% der B-Zell-Lymphome insgesamt ausmacht ⁹. Die Behandlung orientiert sich</p>	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eng an der der DLBCL und führt auch zu vergleichbaren Ergebnissen ^{3;5;9}, so dass FL 3B / FLBL im hier zu evaluierenden Indikationsfenster eine Rarität darstellen ^{10;11}.</p> <p>Zum besseren Verständnis werden die 3 indikationsdefinierenden Entitäten im Folgenden als <i>großzellige B-Zell-Lymphome (LBCL)</i> zusammengefasst.</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Primärtherapie (Onkopedia, Stand Juli 2022)</p>	
<p>3. Stand des Wissens: Rezidivtherapie</p> <p>Nach R-CHOP-basierter Standard-Primärtherapie muss im Mittel bei etwa 20-30% der Patienten mit einem Therapieversagen gerechnet werden ^{4;12}, welches sich in etwa zwei Drittel der Fälle als primäre Refraktärität bzw. Rezidiv innerhalb von 12 Monaten manifestiert, kollektiv als <i>Hochrisikorezidiv</i> bezeichnet. Diese Patienten hatten mit den bisherigen Therapiemöglichkeiten eine sehr ungünstige</p>	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prognose mit 2-Jahresüberlebensraten von deutlich unter 20%^{13;14}. Als Standardzweitlinientherapie des LBCL galt bei geeigneten Patienten unterhalb des 70. Lebensjahres ohne Therapie-limitierende Komorbidität (<50% der Primärtherapieversager) eine platinhaltige Chemoimmuntherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation (autoSCT)^{15;16}. Aufgrund des in der Hochrisikorezidivsituation häufig nur noch schlechten Ansprechens kann die autoSCT jedoch nur bei etwa einem Drittel dieser Patienten tatsächlich durchgeführt werden^{14;17}, insbesondere bei jüngeren Patienten. Eine aktuelle Datenabfrage bei der EBMT für Ersttransplantationen beim rezidivierten DLBCL ergab, dass das mediane Alter von aller von 2016 bis 2020 autolog transplantierten Patienten 58 (Range 18-82) Jahre betrug, und weniger als 25% der Transplantierten 65 Jahre oder älter waren (EBMT 2023, Data on file). Nach erfolgter autoSCT muss bei weiteren 50% der so behandelten Patienten mit einem Rückfall gerechnet werden^{14;18}. Dies bedeutet, dass bisher allenfalls gut 10% der Primärtherapieversager in der zweiten Linie erfolgreich einer Kuration zugeführt werden konnten.</p> <p>Patienten, die auf intensive chemoimmuntherapiebasierte Salvage-Strategien inkl. autoSCT nicht oder nicht dauerhaft angesprochen haben, galten bisher nur mit einer zellulären Immuntherapie im Sinne einer allogenen Stammzelltransplantation (alloHCT) als kurabel. Aufgrund der methodenimmanenten Toxizität eignet sich die alloHCT jedoch nur für ausgewählte jüngere Patienten (<65-70 Jahre).</p> <p>Außerhalb zellulärer Therapien existiert beim LBCL kein etablierter Standard mit kurativer Perspektive. Für Patienten, die keiner HCT unterzogen werden können, ist die Datenlage limitiert. Zwar suggerieren Phase-2-Studiendaten mit innovativen Agenzien wie Polatuzumab oder Tafasitamab-Dauertherapie auch für diese Modalitäten für einen begrenzten Anteil der behandelten Patienten kuratives Potenzial^{19;20}. Für Polatuzumab muss dieses jedoch ausweislich Real-World-Analysen und Follow-up-Auswertungen der Primärstudie in Frage gestellt werden²¹⁻²³. Ähnliches gilt für Tafasitamab²⁴. Bis zum Beweis des Gegenteils ist daher davon auszugehen, dass es sich beim LBCL bei primärem frühen Therapieversagen jenseits der Anwendbarkeit zellulärer Therapien in aller Regel um eine infauste, d.h. palliative Behandlungssituation handelt^{3;15} (Abbildung 2).</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD HF[Hochdosisfähig] --> PRF[Primär refraktär/ frühes Rezidiv] HF --> SR[Spätrezidiv] PRF --> CAR1[CAR-T Zellen (Axicabtagen-Ciloleuceel, Lisocabtagen-Maraleuceel)] PRF --> HS1[Hochdosistherapie mit AutoSCT] SR --> HS2[Hochdosistherapie mit AutoSCT] CAR1 --> CR1[CR] HS1 --> CR1 HS2 --> CR1 CR1 --> NS1[Nachsorge] NS1 --> PR[Progress/ Refraktarität/ Rezidiv] PR --> P1[Palliation] PR --> HS3[Hochdosistherapie mit AutoSCT] PR --> AL[AlloTX] PR --> CAR2[CAR-T Zellen] NHF[Nicht-Hochdosisfähig] --> IM[Immunochemo- therapie] IM -- oder --> PBR[Polatuzumab + BR] PBR -- oder --> TLM[Tafasitamab + Lenalidomid] IM --> CR2[CR] PBR --> CR2 TLM --> CR2 CR2 --> NS2[Nachsorge] NS2 --> PR PR --> P2[Palliation] </pre>	

Abbildung 2: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): Rezidivtherapie
(Onkopedia, Stand Juli 2022)

Vor diesem Hintergrund stellt die Verfügbarkeit von CD19-gerichteten CAR-T-Zellen zur Behandlung von Patienten mit früh rezidiviertem/refraktärem LBCL in zweiter Linie eine wesentliche Bereicherung des Arsenal zugelassener potenziell kurativer Therapieinstrumente dar. Neben Lisocabtagen Maraleuceel

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Lisocel) ist das Axicabtagen Ciloleucel (Axicel). Beide Produkte haben sich in randomisierten Phase-3-Studien (TRANSFORM bzw. ZUMA-7) mit dem primären Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) bei Patienten mit Hochrisikorezidiv eines LBCL dem bisherigen Standard Platin-haltige Chemoimmuntherapie mit konsolidierender autoHCT signifikant und deutlich (Hazard ratio (HR) jeweils <0,5) überlegen gezeigt^{11;25-27}. Für Axicel konnte mittlerweile nach 4-jähriger Nachbeobachtungszeit in der ZUMA-7-Studie auch ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt werden (HR 0,73, 95%CI 0,54-0,98)²⁷.</p> <p>Bemerkenswert ist, dass in beiden RCTs in den CART-Armen jenseits der 18. Monats nach CART-Infusion Rezidivereignisse allenfalls noch sporadisch auftreten^{25;27}, so dass ein substanzieller Teil (>40%) langfristig krankheitsfrei bleibt. Die hier zu beobachtende Plateaubildung in den Überlebenskurven entspricht somit dem aus klinischen Studien und Real-World-Analysen zur CART-Therapie beim LBCL jenseits der zweiten Therapielinie bekannten Muster und bestätigt das kurative Potenzial der CD19-gerichteten CART-Therapie bei dieser Entität.</p> <p>Im Gegensatz zu weiter fortgeschrittenen Therapiesituationen konnten prognostische Faktoren für den CART-Erfolg in der LBCL-Zweitlinientherapie bisher nicht herausgearbeitet werden. Insbesondere für die üblicherweise bedeutsamen Risikofaktoren Tumormasse, Tumoraktivität und Patientenalter lassen sich im CART-Arm der ZUMA-7-Studie keine nachteiligen Effekte zeigen^{28;29}.</p> <p>Studiendaten aus der zweiten und aus späteren Therapielinien lassen vermuten, dass Lisocel eine vergleichbare Wirksamkeit wie Axicel bei jedoch günstigerem Toxizitätsprofil aufweist¹⁰. Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag zu Lisocel fehlen allerdings bisher.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34 - 1.24 - ff.	<p>I 2 Fragestellung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für Hochdosistherapie-geeignete Patienten das „MINE“-Regime (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid) ³⁰ gefolgt von einer konsolidierenden autoHCT festgelegt (Fragestellung 1). Die PARMA-Studie hat bereits vor mehr als 3 Jahrzehnten Platin-haltige Salvagetherapien, speziell das DHAP-Protokoll, als Standardprotokoll zur Remissionsinduktion vor geplanter autoSCT bei B-Zell-Lymphomen etabliert ^{31;32}. Dieser Standard hat sich rasch global durchgesetzt und wurde auch im Chemoimmuntherapie-Zeitalter – erweitert um Rituximab – beibehalten. Alle relevanten Studien zur Prüfung der autoHCT in der Zweitlinientherapie des LBCL nach Versagen R-CHOP-basierter Primärtherapie haben sich des R-DHAP-Regimes oder verwandter Protokolle wie R-ICE bzw. R-GDP bedient ^{14;33;34}. Auch in Deutschland stellen sie seit Jahrzehnten den alleinigen klinischen Standard in dieser Anwendung dar ^{15;35;36}. Daher bilden die Kontrollarme in ZUMA-7 und TRANSFORM tatsächlich die klinische Praxis in Deutschland ab.</p> <p>Demgegenüber existieren zum MINE-Regime, das in den 90er Jahren von Untersuchern aus dem MD Anderson Cancer Center in Kombination mit einer platinhaltigen (!) Konsolidierung bei Patienten mit rezidierten Lymphomen exploriert wurde ³⁰, keine belastbaren Daten in der Anwendung mit Rituximab zur Remissionsinduktion vor geplanter autoHCT beim LBCL. Auch in der Nutzenbewertung des IQWiG haben wir Referenzen hierzu nicht gefunden. Den Verfassern dieser Stellungnahme ist auch aus ihrer klinischen Praxis niemand bekannt, der dieses Regime je verwendet hätte.</p>	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch wenn mit dem Zulassungsstatus der Einzelsubstanzen nicht vollständig kongruent, stellen Platin-haltige Salvage-Regimes somit die Versorgungsrealität in Deutschland dar. MINE hingegen spielt in der Praxis keinerlei Rolle, und Wirksamkeitsdaten in der heutigen Behandlungslandschaft fehlen komplett. Aus diesem Grunde kann zu seiner auch nur hypothetischen Effektivität in der hier in Rede stehenden Anwendung nichts gesagt werden, so dass es für einen Nutzenvergleich mit einer wie auch immer gearteten Alternativtherapie gänzlich ungeeignet erscheint. Sollte ein ernsthaftes Interesse bestehen, den Zusatznutzen einer neuen Behandlungsform mit der gelebten (und finanzierten) klinischen Praxis in Deutschland zu vergleichen, können ausschließlich die in TRANSFORM und ZUMA-7 verwendeten Platin-haltigen Regimes der Komparator sein.</p>	<p>Kommen Patientinnen und Patienten mit einem frühen Rezidiv basierend auf ihrem Allgemeinzustand bzw. der Komorbidität für eine Hochdosistherapie infrage, stellen gemäß vorliegenden Leitlinien und Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften CAR-T-Zelltherapien die wesentliche Behandlungsstrategie dar. Hierbei werden in den vorliegenden Leitlinien die CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel oder Lisocabtagen maraleucel empfohlen.</p> <p>Bei den CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel handelt es sich um Gentherapien. Hierbei werden autologe T-Zellen durch die Einführung eines chimären Antigenrezeptors genetisch verändert. Der chimäre Antigenrezeptor von Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel zielt dabei auf das gleiche Oberflächenantigen, Cluster of Differentiation 19 (CD19), ab.</p> <p>Das Wirkprinzip der CAR-T-Zellen unterscheidet sich von den Wirkprinzipien der bisher im Anwendungsgebiet eingesetzten Behandlungsoptionen. Im Rahmen der Chemoimmuntherapie werden beim B-Zell-Lymphom Zytostatika bzw. Anti-CD-20 Antikörper eingesetzt, welche keine Gentherapie darstellen. Der nachfolgenden Stammzelltransplantation liegt zwar auch ein zelluläres bzw. immunologisches Wirkprinzip zugrunde, hierbei werden jedoch autologe oder allogene Stammzellen</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>maßgeblich zum Wiederaufbau der Hämatopoese infundiert, welche nicht gentherapeutisch verändert wurden und daher nicht auf ein spezifisches Oberflächenantigen einwirken. Vor Durchführung einer Stammzelltransplantation beim B-Zell-Lymphom ist daher in der Regel eine Chemoimmuntherapie zur Beseitigung der malignen Lymphomzellen erforderlich, wogegen die CAR-T-Zelltherapie auch ohne eine vorherige Chemoimmuntherapie angewendet werden kann.</p> <p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass das Therapieverfahren der CAR-T-Zelltherapie hinsichtlich der unterschiedlichen Therapieschritte relevante Unterschiede zum bisherigen Behandlungsstandard aufweist. Darüber hinaus ist die Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation nicht gleichzusetzen mit der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie, welche prinzipiell für ein größeres Patientenkollektiv eine mögliche Therapieoption darstellt.</p> <p>Während sich die Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von</p> <p>B-Zell-Lymphomen nach mindestens zwei Vortherapien bereits länger in der Versorgung etabliert hat, wurden</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Axicabtagen-Ciloleucel und Lisocabtagen maraleucel erst vor kurzem für die Zweitlinienbehandlung von B-Zell-Lymphomen in enger zeitlicher Nähe zueinander zugelassen. Zudem ist das Nutzenbewertungsverfahren für Axicabtagen-Ciloleucel seit dem 1. Juli 2023 laufend, sodass dessen patientenrelevanter Zusatznutzen durch den G-BA noch nicht festgestellt worden ist. Für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet handelt es sich somit bei der Wirkstoffklasse der CAR-T-Zelltherapien um eine neue Behandlungsoption, welche unter Berücksichtigung von § 6 Absatz 3 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 6 Absatz 5 Satz 1 VerfO zur Gewährleistung einer einheitlichen Bewertung mit der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden sollten.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist im Hinblick auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zudem auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich erst durch das Hinzutreten des neuen Arzneimittels ergeben, sind außer Betracht zu lassen.</p> <p>In der Gesamtschau der dargestellten Aspekte ist es aus Sicht des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Lisocabtagen maraleucel geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p> <p>In dieser besonderen Fallkonstellation wird es vom G-BA als sachgerecht erachtet, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachtete Patientengruppe auf den Behandlungsstandard abzustellen, wie er sich ohne das Hinzutreten der zu bewertenden CAR-T-Zelltherapien ergeben würde.</p> <p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinien wurde vor Verfügbarkeit der CAR-T-Zelltherapien eine Platinbasierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR)) mittels einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation konsolidiert wird, als Therapiestandard für alle Hochdosisfähigen Erwachsenen mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL, HGBCL, FL3B und PMBCL nach einer Erstlinientherapie angesehen. Zudem kommt als Konsolidierung nach den Vorgaben der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung eine allogene Stammzelltransplantation infrage, sofern bei den Patientinnen und Patienten nach Salvagetherapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erkrankung erzielt wurde und die Patientinnen und Patienten ein sehr hohes Rezidivrisiko haben oder eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>Gemäß den vorliegenden Leitlinien werden als Platin-basierte Induktions-Chemotherapie konkret die Therapieregime GDP (Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin bzw. Carboplatin), DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) sowie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) jeweils in Kombination mit Rituximab empfohlen. Entsprechend den Ausführungen der S3-Leitlinie wurden diese Therapieregime in prospektiv-randomisierten Studien miteinander verglichen, wobei bei gleicher Effektivität Unterschiede in der Toxizität festgestellt wurden. Laut wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen diese drei Kombinationstherapien den Versorgungsstandard dar und haben sich im Rahmen der Induktionstherapie als gleichwertig erwiesen. Im Rahmen der Bewertung der Methode „allogene Stammzelltransplantation bei B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ durch den G-BA wurden die Protokolle R-GDP, R-DHAP und R-ICE bereits als Standardprotokolle für die Induktionstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen. Rituximab ist in der vorliegenden Indikation jedoch nur in Kombination mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) zugelassen, ebenso sind einzelne</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bestandteile der genannten Kombinationstherapien (Cisplatin, Carboplatin, Gemcitabin) in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen.</p> <p>Anhand der für die Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms zugelassenen Wirkstoffe ist ausschließlich die Platin-freie Induktionstherapie MINE (Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposid), welche in der amerikanischen Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nachrangig als weiteres mögliches Therapieregime genannt wird, verfügbar⁵. Aus den Stellungnahmen klinischer Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass MINE über keinen relevanten Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügt und, sofern in der Vergangenheit vereinzelt eingesetzt, mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. In Übereinstimmung mit der Einschätzung der klinischen Experten wird in allen vorliegenden Leitlinien einhellig eine Platin-haltige Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP präferiert empfohlen, wobei anzumerken ist, dass die Platin-freie Induktionstherapie MINE in der insbesondere für den deutschen Versorgungskontext relevanten S3-Leitlinie keinerlei Erwähnung findet.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz ist für die betrachtete Patientengruppe der Einsatz einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-DHAP oder R-ICE</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gegenüber einer Induktionstherapie mit MINE regelhaft vorzuziehen, gemäß</p> <p>§ 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel ist es geboten, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, außer Betracht zu lassen. Daher ist es sachgerecht für die vorliegende Patientenpopulation den zulassungsüberschreitenden Einsatz der oben genannten Arzneimittelkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungssituation nach § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV, wie diese sich ohne CAR-T-Zelltherapien darstellen würde.</p> <p>In der Gesamtschau wird für die vorliegende Patientengruppe eine Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ansprechen auf die Induktionstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Entsprechend den vorliegenden Leitlinienempfehlungen und Stellungnahmen der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren werden Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem HGBCL und FL3B entsprechend des rezidivierten oder refraktären DLBCL behandelt.</p> <p>In den aktuelleren vorliegenden Leitlinien^{3,5} werden als Therapieoptionen einhellig Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sowie weniger intensive Immunchemotherapieprotokolle, beispielweise Rituximab in Kombination mit Gemcitabin und Oxaliplatin (R-GemOx), empfohlen.</p> <p>Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung Erwachsener mit rezidivierendem oder refraktärem DLBCL zugelassen, wenn eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 20. August 2020 wurde für Polatuzumab Vedotin im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Bendamustin in Kombination mit Rituximab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Der CD19-spezifische Antikörper Tafasitamab ist in Kombination mit Lenalidomid zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktären DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Mit Beschluss vom 3. März 2022 wurde für Tafasitamab im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ.</p> <p>Bezüglich der weniger intensiven Immunchemotherapien wird in der vorliegenden Evidenz insbesondere die Kombinationstherapie R-GemOx als weitere Therapieoption genannt, ist jedoch für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von R-GemOx nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln bzw. für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für nicht Hochdosistherapie-geeignete Patienten mit PMBCL bzw. FL3B wurden palliative Regimes festgelegt, namentlich CEOP, DA-EPOCH und (nur für FL3B) Rituximab-Monotherapie (Fragestellung 3).</p> <p><i>Kommentar:</i> Wie bereits angemerkt, tritt das Therapieversagen beim PMBCL fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auf, während explizite Rezidive äußerst selten sind⁶⁻⁸. Insofern dürften die festgelegten Vergleichstherapien im Versorgungsalltag in aller Regel nicht in Frage kommen, weil sie als R-CHOP-analoga Regimes aufzufassen sind, deren Einsatz bei CHOP-refraktären Patienten wirkungslos sein muss. Beim EPOCH-Regime käme noch das Überschreiten der kumulativen Anthrazyklin-Grenzdosis als Kontraindikation hinzu.</p>	<p>regelmäßig vorzuziehen wäre. R-GemOx wird daher nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als weitere zugelassene Therapieoption kommt seit Oktober 2022 die CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL und HGBCL in Betracht. Das Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel in der Zweitlinienbehandlung bei frühen Rezidiven bzw. Refraktärität ist seit dem 1. Juli 2023 laufend. Gemäß den Ausführungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften stellen CAR-T-Zellen auch für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten eine relevante Therapieoption dar. In der deutschen S3-Leitlinie ist jedoch bezogen auf die Zweitlinienbehandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten keine Empfehlung für den Einsatz von Axicabtagen-Ciloleucel enthalten. Darüber hinaus wird auf die obigen Ausführungen zu Patientengruppe a) verwiesen, nach denen es für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss zu Lisocabtagen maraleucel geboten ist, die Auswirkungen auf die Versorgungssituation, die sich insgesamt durch das Hinzutreten der Wirkstoffgruppe der CAR-T-Zellen ergeben, zu der sowohl Lisocabtagen maraleucel als auch Axicabtagen-Ciloleucel zählen, außer Betracht zu lassen.</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das FL3B gehört biologisch und nach WHO 2022 jetzt auch nomenklatorisch zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen, bei denen CD20-Antikörper-Monotherapien nach aller Erfahrung wirkungslos sind.</p> <p>Entsprechend der gelebten Praxis dürften beim sehr seltenen rezidierten PMBCL statt der festgelegten, aber aus medizinischen und pharmakologischen Gründen unzureichenden Vergleichstherapien aufgrund seiner biologischen Besonderheiten vorwiegend beim Hodgkin-Lymphom etablierte Salvagetherapien wie Checkpoint-Inhibitoren +/- Brentuximab Vedotin^{37;38} zum Einsatz kommen, während bei Rezidiven des extrem seltenen FL3B DLBCL-typische Regimes auf Polatuzumab- oder Tafasitamab-Basis geeignet erscheinen. Alle diese Therapien sind jedoch für die Anwendung bei PMBCL bzw. FL3B nicht explizit zugelassen.</p> <p>Der von der Festlegung des G-BA abweichenden Bezugnahme des pU auf Axicel als Zweckmäßige Vergleichstherapie für alle 3 Fragestellungen wird nicht gefolgt.</p> <p><i>Kommentar:</i> Im Versorgungsalltag ist derzeit bei CART-geeigneten Patienten (nicht zu verwechseln mit autoHCT-Eignung!) Axicel tatsächlich die regelhaft zu diskutierende Therapiealternative bei Patienten mit LBCL (nicht jedoch PMBCL) in der zweiten Linie und wäre daher grundsätzlich als die gebotene Zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen, auch wenn die Nutzenbewertung für Axicel aktuell noch nicht abgeschlossen ist. Dies deswegen, weil aufgrund Größe und Reife der zur Verfügung stehenden Datenbasis die Nutzenbewertung von</p>	<p>Axicabtagen-Ciloleucel wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz ergibt sich, dass die Therapieoptionen Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nicht für alle vom Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung von Komorbiditäten sowie ggf. der Vortherapie und dem weiteren Therapieverlauf als gleichermaßen geeignet erachtet werden können. Daher wird in der Gesamtschau eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht Hochdosisfähige Erwachsene mit DLBCL, HGBCL und FL3B bestimmt.</p> <p>Hierbei ist anzumerken, dass das HGBCL erst mit der WHO-Klassifikation von Juni 2022 als definitive Entität gelistet wurde und seitdem im Rahmen der Zulassung seitens der EMA explizit benannt wird.¹ Vor dieser Aktualisierung wurden HGBCL unter den DLBCL subsummiert. Daher erachtet der G-BA es als</p>

¹ Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022)

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Axixel mit größerer Exaktheit und Qualität möglich sein sollte, als sie in diesem Verfahren möglich ist. Dies schließt auch Lebensqualitäts-bezogenen Endpunkte mit ein ¹⁷.</p>	<p>sachgerecht, Therapieoptionen, die vor der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Juni 2022 zugelassen wurden, bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl für das DLBCL als auch das HGBCL in Betracht zu ziehen.</p> <p>Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab und Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid sind für die Behandlung des FL3B nicht zugelassen. Das FL3B ist eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche den aggressiven B-Zell-Lymphomen zugeordnet wird. Die Evidenz zu konkreten Behandlungsoptionen für das FL3B ist äußerst limitiert. In den vorliegenden Leitlinien finden sich keine Therapieoptionen, die spezifisch für das FL3B benannt werden, sondern es wird einhellig empfohlen, dass das FL3B analog dem DLBCL behandelt werden soll.^{3,5} Die klinischen Stellungnehmer verweisen im Einklang mit den Leitlinienempfehlungen auf den Einsatz DLBCL-typischer Therapieregime, insbesondere Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid.</p> <p>Für die vorliegende Behandlungssituation sind neben dem bewertungsgegenständlichen Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel keine weiteren Wirkstoffe explizit für das FL3B zugelassen. Rituximab als Monotherapie ist allgemein für die Behandlung des</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>folikulären Lymphoms im Stadium III-IV bei Resistenz gegen eine Chemotherapie zugelassen. Entsprechend der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren sind jedoch CD20-Antikörper-Monotherapien bei aggressiven B-Zell-Lymphomen wie dem FL3B wirkungslos und stellen keinen Therapiestandard dar. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, allgemein für das Non-Hodgkin-Lymphom zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des FL3B und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Auf Basis der einhelligen Empfehlungen aus den vorliegenden Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren ist festzustellen, dass für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL3B die zulassungsüberschreitende Anwendung von Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Erkrankung des rezidierten oder refraktären FL3B ist es daher sachgerecht, Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab sowie von Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim FL3B als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>Neben Lisocabtagen maraleucel sind für die Behandlung nicht Hochdosisfähiger Patientinnen und Patienten mit PMBCL nach einer Erstlinientherapie keine Wirkstoffe explizit zugelassen.</p> <p>Aus der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren geht hervor, dass das Therapieversagen beim PMBCL fast ausschließlich während oder unmittelbar nach der Primärtherapie auftritt, sodass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine refraktäre Erkrankung aufweist. Die vorliegenden Leitlinien empfehlen bei Patientinnen und Patienten mit refraktärem PMBCL auf die Erstlinientherapie den Einsatz eines PD-1 Inhibitors ggf. in Kombination mit Brentuximab Vedotin.^{3,5} Diese Empfehlungen fußen auf einarmigen Studien zu Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach mind. 2</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vortherapien.^{2,3,4} Die vorliegenden Leitlinienempfehlungen der S3-Leitlinie stellen einen Expertenkonsens (starker Konsens) dar und decken sich mit den Empfehlungen der amerikanischen NCCN-Leitlinie, der schriftlichen Äußerung der DGHO sowie der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren. Es ergibt sich daher einhellig, dass der Einsatz von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin für die vorliegende Patientengruppe als derzeitiger Therapiestandard anzusehen ist. Pembrolizumab als Monotherapie sowie Nivolumab in Kombination mit Brentuximab sind jedoch für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären PMBCL, welches innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiviert oder auf diese refraktär ist, nicht zugelassen.</p> <p>Die Kombinationschemotherapien CEOP (Cyclophosphamid, Etoposid, Vincristin, Prednison) sowie dosisadjustiertes EPOCH (Etoposid, Vincristin,</p>

² Armand P et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299. doi: 10.1200/JCO.19.01389. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31609651; PMCID: PMC6881098.

³ Zinzani PL et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2017 Jul 20;130(3):267-270. doi: 10.1182/blood-2016-12-758383. Epub 2017 May 10. PMID: 28490569; PMCID: PMC5766837.

⁴ Zinzani PL et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3081-3089. doi: 10.1200/JCO.19.01492. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31398081; PMCID: PMC6864847.

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Doxorubicin, Cyclophosphamid, Prednison) sind entsprechend der generischen Zulassung der Einzelwirkstoffe für das Non-Hodgkin-Lymphom auch für Patientinnen und Patienten mit PMBCL verfügbar. CEOP und dosisadjustiertes EPOCH werden jedoch in der amerikanischen Leitlinie der NCCN⁵ nur nachrangig als weitere mögliche Therapieregime insbesondere für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL genannt. Aus den vorliegenden Leitlinienempfehlungen ergibt sich, dass CEOP und dosisadjustiertes EPOCH nicht als Therapiestandard für die Behandlung des rezidierten oder refraktären PMBCL bei nicht Hochdosisfähigen Patientinnen und Patienten anzusehen sind.^{3,5} Zudem kommen gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die genannten Kombinationstherapien im Versorgungsalltag in der Regel nicht infrage, weil die in diesen Kombinationstherapien enthaltenen Wirkstoffe bereits in der CHOP-basierten Standardtherapie in der Erstlinie eingesetzt werden und bei CHOP-refraktären Patientinnen und Patienten keine Wirksamkeit dieser Wirkstoffe bzw. der Wirkstoffkombinationen zu erwarten ist. Auch die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die Behandlung des rezidierten oder refraktären PMBCL und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Beim PMBCL handelt es sich um eine sehr seltene Lymphom-Entität, welche etwa 2-4 % aller Non-Hodgkin-Lymphome ausmacht. Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie ergibt sich zudem nur eine geringe Anzahl primär refraktärer oder rezidivierter Patientinnen und Patienten. Entsprechend ist die Evidenz zu den Therapieempfehlungen äußerst limitiert. Es ist jedoch auf Basis der einhelligen Empfehlungen vorliegender Leitlinien und der Stellungnahme der klinischen Experten im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren festzustellen, dass für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem PMBCL die zulassungsüberschreitende Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des rezidivierten oder refraktären PMBCL ist es daher sachgerecht, Pembrolizumab als Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin in der zulassungsüberschreitende Anwendung beim</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>PMBCL als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen, § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV.</p> <p>Daher wird in der Gesamtschau für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit PMBCL Pembrolizumab als Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Brentuximab Vedotin als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>
S. 37 - 1.27 - ff.	<p>I 3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz</p> <p>In der IQWiG-Bewertung wird neben den Vergleichen mit Axicel auch die Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT als für die Nutzenbestimmung ungeeignet erachtet.</p> <p><i>Kommentar:</i> Dies ist zwar insofern nachvollziehbar, als es sich jeweils um einarmige Studien handelt, wiewohl einarmige Studien in den bisherigen Verfahren zur CART-Therapie regelhaft die Basis der Nutzenbewertung bildeten. Allerdings ist die PILOT-Kohorte in Bezug auf Histologien, Indikationsfenster Zweitlinientherapie und Behandlungsablauf einschließlich der optionalen Bridgingtherapien und ihrer Inanspruchnahme weitgehend kongruent mit der Lisocel-Kohorte aus TRANSFORM. Darüber hinaus waren 54% der PILOT-Patienten primär refraktär und 21% innerhalb des ersten Jahres rezidiert und entsprechen damit dem TRANSFORM-Kollektiv. Der entscheidende Unterschied zu TRANSFORM besteht allerdings darin, dass das zentrale Einschlusskriterium für PILOT die Nicht-Eignung zur autoHCT war, zu objektivieren über ein Lebensalter von ≥ 70 Jahren, einen reduzierten Allgemeinzustand (ECOG 2) und/oder definierte Funktionseinschränkungen von Lunge, Herz, Niere und/oder Leber. Dementsprechend handelte es sich beim PILOT-Kollektiv um ältere (medianes Alter 74 (53-84)</p>	

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vs 60 (20-74) Jahre) und instabilere (ECOG 0 31%, ECOG 2 26% vs ECOG 0 52%, ECOG 2 0%) Patienten im Vergleich zur in der TRANSFORM-Lisocel-Kohorte ^{25;39}. Dennoch waren Ansprechraten (ORR 80% vs 87%, CR 54% vs 74%), PFS (46% vs 63%) und OS (70% vs 83%) nach jeweils 12 Monaten annähernd vergleichbar. Auch wenn man nur die Patienten mit Hochrisikorezidiv/Primärprogress berücksichtigt, betrug die ORR in PILOT immer noch 74% ³⁹. Obwohl sich aufgrund dieser Daten eine etwas schlechtere Wirksamkeit von Lisocel bei autoHCT-ungeeigneten Patienten nicht ausschließen lässt, bleibt als zentraler Befund festzuhalten, dass sich auch in dieser Studie jenseits der 12-Monats-Landmarke ein PFS Plateau bei etwa 40% abzeichnet. Mit jeweils 2 Therapie-assoziierten Todesfällen sowohl in PILOT als auch in der TRANSFORM-Lisocel-Kohorte waren auch in dieser Beziehung keine messbaren Unterschiede zwischen Transplant-geeigneten und -ungeeigneten Patienten zu erkennen.</p> <p>Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich aus der PILOT-Studie starke Anhaltspunkte für Sicherheit und potenziell kurative Wirksamkeit von Lisocel bei autoHCT-ungeeigneten Patienten ergeben, deren nur formal begründete Nichtberücksichtigung die Konsequenz haben könnte, dass betroffenen Patienten eine potenziell lebensrettende Behandlung vorenthalten wird.</p>	<p>Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der Lymphom-Entität oder der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht durch. Der pharmazeutische Unternehmer stellt als weitere Untersuchungen im Dossier die Ergebnisse der zwei einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT zu Liso-Cel ergänzend dar, in denen prinzipiell nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL und FL3B eingeschlossen wurden.</p> <p>Gemäß Einschlusskriterien dieser Studien waren jedoch Patientinnen und Patienten mit PMBCL nicht umfasst.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt zu den weiteren Untersuchungen weder eine Informationsbeschaffung durch noch bezieht er die</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ergebnisse dieser Studien in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.</p> <p>Es liegen daher für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten keine Daten für die Nutzenbewertung vor. Unabhängig davon ist basierend auf den einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p>
S. 59 - 1.49 -	<p>I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte</p> <p>Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die in die Bewertung eingehen sollten, benennt das IQWiG im Kontext der CART-Therapie erstmals das <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i>.</p> <p><i>Kommentar:</i> Diese Neuerung wird von uns ausdrücklich begrüßt, da die Patientenrelevanz einer durch neue Therapieverfahren ermöglichten Kurationsperspektive bei ansonsten regelhaft letal verlaufenden Krankheitssituationen aufgrund der damit verbundenen Effekte auf Lebenserwartung und -qualität auf der Hand liegt. Nach unserer Einschätzung dürfte das Scheitern des kurativen Therapieansatzes jedoch am besten durch das PFS reflektiert sein, da die EFS-definierenden Ereignisse „Nicht-Erreichen einer CR zu einem definierten Zeitpunkt“ noch „Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ mit hinreichender Sicherheit das Scheitern einer CART-Therapie anzeigen können.</p>	<p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes wird aus der Studie TRANSFORM näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) herangezogen. Die Aussagekraft des Endpunktes</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>EFS ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</p> <p>In der Studie TRANSFORM war das EFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod jeglicher Ursache - Krankheitsprogression - Nichterreichen einer CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung - Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken <p>Bezüglich der Komponente „Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken“ bleibt unklar, ob dieses Ereignis per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt, ohne dass zuvor eine Krankheitsprogression als qualifizierendes Ereignis festgestellt wurde. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass die überwiegenden Gründe für den Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie eine Progression oder eine bestehende Resterkrankung, die die Durchführung einer Stammzelltransplantation verhinderte, waren. Diese Ereignisse gehen separat als qualifizierende Ereignisse in den kombinierten Endpunkt ein. Zudem wurde der</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Beginn einer erneuten antineoplastischen Therapie nur vereinzelt als Ereignis im Endpunkt EFS gewertet (< 6 %). Die Unsicherheiten, die mit der Einzelkomponente des Beginns einer erneuten antineoplastischen Therapie aufgrund von Wirksamkeitsbedenken einhergehen, werden daher vorliegend als vernachlässigbar angesehen.</p> <p>Die Komponenten Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression und Nichterreichen einer CR oder PR zu Woche 9 nach Randomisierung werden zur Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes als sachgerecht erachtet. Durch diese Komponenten wird das Scheitern des kurativen Therapieansatzes jedoch nur näherungsweise abgebildet, da auch das Nichterreichen einer CR zum Abschluss der Therapie (vorliegend Erhebungszeitpunkt zu Woche 18 nach Randomisierung) ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes darstellt. Diese Einzelkomponente ist in der im Dossier vorgelegten Operationalisierung des Endpunktes EFS nicht berücksichtigt.</p> <p>Mit der schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zum Endpunkt EFS nachgereicht, in denen das Nichterreichen einer CR zu Woche 18 nach Randomisierung als zusätzliches qualifizierendes Ereignis gewertet wird. Diese Auswertungen sind als Operationalisierung des</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Scheiterns des kurativen Therapieansatzes geeignet und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung wird der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (Ereignisrate) sowie zusätzlich die zeitabhängigen Auswertungen (EFS) betrachtet.</p> <p>Es liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel in beiden Operationalisierungen vor. Dabei zeigen sich zwischen den Operationalisierungen Ereignisrate und EFS Unterschiede im Ausmaß des Effektes, wobei für die Ereigniszeitanalyse ein größerer Effekt festzustellen ist.</p> <p>Unter Berücksichtigung beider Operationalisierungen wird der Vorteil im Scheitern des kurativen Therapieansatzes insgesamt als eine deutliche Verbesserung für die vorliegende Patientengruppe gewertet.</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu den patientenrelevanten Endpunkten, die in die Bewertung eingehen sollten, benennt das IQWiG explizit u.a. CRS, nicht jedoch Neutropenien und Mucositis als typische transplantationsassoziierte UE.</p> <p><i>Kommentar:</i> Neutropenien stellen sowohl nach CART-Therapie als auch nach autoHCT ein regelhaft vorkommendes, allerdings in Ausmaß und Persistenz sehr vielgestaltiges UE da, welches eine wesentliche Ursache des beiden Verfahren innewohnenden Risikos schwerer Infektionen ist. Die orale und gastrointestinale Mucositis spielt zwar bei der CART-Therapie keine nennenswerte Rolle ⁴⁰, stellt allerdings ein regelhaft vorkommendes, schmerzhaftes und infektionsbegünstigendes UE der autoHCT dar, welches maßgeblich Lebensqualität und Hospitalisierungsnotwendigkeit in der Frühphase nach autoHCT mitbestimmt ^{41,42}. Daher erscheinen diese beiden Parameter für eine fundierte Nutzenbewertung unverzichtbar (Abb 12 und 13 im Anhang B.3). Demgegenüber stellt das CRS zwar eine häufige CART-spezifische UE dar, hat aber aufgrund seiner guten und raschen Beherrschbarkeit und seiner allenfalls</p>	<p>Bezüglich der spezifischen UE liegt für die Endpunkte Durchfall, Schleimhautentzündungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SUE), akute Nierenschädigung (SUE), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3; beinhaltet PT Mukositis) sowie febrile Neutropenie und Thrombozytopenie (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Vorteil von Liso-Cel vor.</p> <p>Für die spezifische UE Neutrophilenzahl erniedrigt, Neutropenie und Lymphopenie (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) sowie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (inklusive schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom) zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Liso-Cel.</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	marginalen Auswirkungen aufs Gesamt-Outcome im Kanon der Haupttoxizitäten nach CART-Therapie und autoHCT nur ein sehr geringes Gewicht und erscheint für die Nutzenbewertung zumindest für Fragestellung 1 unerheblich.	Für die Endpunkte neurologische Toxizität (inklusive schwere neurologische Toxizität) und schwere Infektionen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.
S. 69 - 1.59 -	<p>I 4.2 Eingeschlossene Endpunkte</p> <p>Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit: sich aus unvollständiger Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie ergebende Unsicherheiten.</p> <p><i>Kommentar:</i> Hier möchten wir auf unseren Kommentar zu I 2 verweisen. Die in TRANSFORM verwendete Vergleichstherapie entspricht exakt dem in Deutschland verwendeten Therapiestandard und muss daher die Basis der Nutzenbewertung sein. Die Anwendung der vom G-BA artifiziiell festgelegten Zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Fragestellungen 1 und 3 am Patienten widerspräche guter medizinischer und wissenschaftlicher Praxis, so dass das Beharren auf „Unsicherheiten aufgrund der unvollständigen Umsetzung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie“ das aktuelle Nutzenbewertungsverfahren ad absurdum führen würde.</p>	<p>Zur zVT siehe Ausführungen auf S. 284 ff.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich dennoch Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Alter.</p> <p>Limitationen ergeben sich zudem daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.
S. 79 - 1.69 -	<p>I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikationen</p> <p>Signifikanter Vorteil von Lisocel hinsichtlich Gesamtüberleben bei Patienten <65 Jahre, nicht jedoch bei älteren Patienten.</p> <p><i>Kommentar:</i> Die TRANSFORM-Studie war grundsätzlich nicht zur Feststellung von Überlebensendpunkten in Subgruppen gepowert. Hinsichtlich Lebensalter wurde außerdem nicht stratifiziert, so dass es hier zu einer Imbalance der Altersverteilung in den beiden Studienarmen gekommen ist, indem Patienten ≥ 65 39% im Licocel-Arm, aber nur 26% im Standardarm ausmachten. Vor diesem Hintergrund erscheinen Subgruppen-Analysen in TRANSFORM im Allgemeinen und bezüglich Gesamtüberleben im Besonderen nur wenig aussagekräftig.</p> <p>Wenn sie aber dennoch in die Nutzenbewertung einfließen sollen, wäre präferentiell der primäre Endpunkt EFS als Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ zu betrachten. Für diesen Endpunkt war die Effektstärke in beiden Altersgruppen gleichermaßen ausgeprägt (HR 0.314 (0.189-0.523) vs HR 0.266 (0.12-0.586)). Um die Diskrepanz zum Endpunkt OS bei den ≥ 65jährigen zu verstehen, müsste man Informationen zu den Todesursachen und Folgetherapien, speziell Lisocel-Salvage, für diese Teilkohorte zur Verfügung haben. Die in Anhang B.1 gezeigten Kaplan-Meier-Kurven lassen vermuten, dass das Versagen der Lisocel-Zweitlinientherapie bei den Älteren wesentlich schlechter aufgefangen werden kann als bei den jüngeren Patienten, während der Verlust der Krankheitskontrolle im Standardarm in beiden Altersgruppen gleichermaßen erfolgreich durch</p>	<p>Das Gesamtüberleben wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Salvage-Lisocel behandelt werden kann. Auf der anderen Seite ist das OS der 25 Patienten ≥ 65 im Standardarm von TRANSFORM mit ca 60% nach 2 Jahren ungewöhnlich hoch. Dies im Vergleich zu Studien aus der Vor-CART-Ära, wo in wesentlich größeren Kohorten regelmäßig 2-Jahresüberlebensraten von um die 40% berichtet wurden ^{14;34}, aber auch zum Standardarm von ZUMA-7, in dem das 2-Jahres-OS bei den ≥ 65jährigen 51% betrug ²⁹. Dies mag darauf hindeuten, dass die Nutzenfeststellung für die Zweitlinienanwendung von Lisocel in dieser Altersgruppe dadurch erschwert wird, dass der Nutzen der Drittlinientherapie mit Lisocel relativ groß ist.</p>	<p>Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel vor, wogegen sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.</p> <p>Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die Altersgrenze von 65 Jahren von den medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften als arbiträr eingeschätzt. Gemäß der Stellungnahme der klinischen Experten beruht die ärztliche Therapieentscheidung vornehmlich auf dem Allgemeinzustand und den vorliegenden Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten und wird nicht allein anhand des kalendarischen Alters getroffen. Eine starre Altersgrenze zur getrennten Ableitung eines Zusatznutzens (Erwachsene < 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre) erscheint daher nicht sachgerecht.</p> <p>In Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse aus der Studie TRANSFORM wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter als nicht hinreichend angesehen, um entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten. Die</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Daten zu den Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre werden dennoch als ein relevantes Ergebnis der Nutzenbewertung angesehen und daher bei den Studienergebnissen abgebildet.
S. 81 - 1.71 -	<p>I 5.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen</p> <p>Fragestellung 1: Pat., für die eine Hochdosistherapie in Frage kommt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Patienten <65 Jahren; Zusatznutzen bei älteren Patienten nicht belegt.</p> <p><i>Kommentar:</i> Unter der Prämisse, dass die in TRANSFORM beobachteten UE einerseits <u>nicht</u> auf erhebliche Sicherheitsunterschiede zwischen den beiden Armen hindeuten, und andererseits aufgrund ihrer allenfalls geringen Auswirkungen auf Mortalität und längerfristige Morbidität gegenüber den Endpunkten „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ und Gesamtüberleben weitaus weniger Gewicht in der Nutzenbewertung haben sollten, sehen wir einen relevanten Zusatznutzen einer Zweitlinienbehandlung des LBCL bei autoHCT-geeigneten Patienten unabhängig vom Patientenalter. Der dieser Einschätzung entgegenstehende Vorbehalt der unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss in einem Addendum korrigiert werden.</p> <p>Die vom IQWiG bemühte Subgruppenanalyse weist aufgrund der oben aufgezeigten methodischen Einschränkungen nur ein geringes Gewicht auf und ist u.E. überdies anders zu interpretieren als von den Autoren dargelegt.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) liegen Daten aus der offenen, randomisierten Phase III-Studie TRANSFORM zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber einer Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel, welcher als eine deutliche Verbesserung gewertet wird. Zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 und FACT-LymS) und dem Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D-VAS) liegen aufgrund eines zu hohen Anteils fehlender Werte keine geeigneten Daten vor. Dies trifft auch auf die Daten zur</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ-C30) zu.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen liegen für die schweren UE, schwerwiegenden UE und den Endpunkt Abbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Liso-Cel, wobei die Vorteile überwiegen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass maßgeblich aufgrund des deutlich positiven Effektes hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Liso-Cel in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die für eine Hochdosistherapie infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind, ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber einer Induktionschemotherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vorliegt.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Das endpunktspezifische Verzerrungspotential wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung 2 und 3: Pat., für die eine Hochdosistherapie nicht in Frage kommt: Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><i>Kommentar:</i> Hier sehen wir einen Anhaltspunkt für einen relevanten Zusatznutzen, beruhend auf den Daten der PILOT-Studie, die kuratives Potenzial der Zweitlinientherapie mit Lisocel für einen nennenswerten Anteil der behandelten Patienten dieser Gruppe wahrscheinlich machen, welches bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien bisher nicht dokumentiert ist. Dies gilt insbesondere für die Pat. der Fragestellung 3, für die die im Rahmen des Verfahrens festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich ungeeignet erscheint.</p>	<p>kurativen Therapieansatzes als niedrig bewertet. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben sich dennoch Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Alter.</p> <p>Limitationen ergeben sich zudem daraus, dass für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p>In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p> <p>Eine Differenzierung unterschiedlicher Fragestellungen bzw. Patientengruppen in Abhängigkeit der Lymphom-Entität oder der Eignung der Patientinnen und Patienten für eine Hochdosistherapie führt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht durch. Der pharmazeutische Unternehmer stellt als weitere Untersuchungen im Dossier die Ergebnisse der zwei einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT zu Liso-Cel ergänzend dar, in denen prinzipiell nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten mit DLBCL, HGBCL und FL3B eingeschlossen wurden.</p>

Stellungnehmerinnen: Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e.V. (DAG-HSZT); DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); German Lymphoma Alliance (GLA)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gemäß Einschlusskriterien dieser Studien waren jedoch Patientinnen und Patienten mit PMBCL nicht umfasst.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer führt zu den weiteren Untersuchungen weder eine Informationsbeschaffung durch noch bezieht er die Ergebnisse dieser Studien in seine Ableitung des Zusatznutzens ein.</p> <p>Es liegen daher für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten keine Daten für die Nutzenbewertung vor. Unabhängig davon ist basierend auf den einarmigen Studien TRANSCEND-WORLD und PILOT kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich.</p> <p>Ein Zusatznutzen ist für nicht Hochdosisfähige Patientinnen und Patienten nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724-3734.
2. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:2373-2380.
3. Lenz, G., Chapuy, B., Glass, B., Keil, F., Klapper, W., Nickelsen, M., Schmidberger, H., Schmitt, C. A., and Urban, N. Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Onkopedia . 1-7-2022. Ref Type: Online Source
4. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:351-361.
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703-1719.
6. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2018;132:782-790.
7. Camus V, Rossi C, Sesques P et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv.* 2021;5:3862-3872.
8. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann.Oncol.* 2011;22:664-670.
9. Koch K, Hoster E, Ziepert M et al. Clinical, pathological and genetic features of follicular lymphoma grade 3A: a joint analysis of the German low-grade and high-grade lymphoma study groups GLSG and DSHNHL. *Ann Oncol* 2016;27:1323-1329.
10. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020;396:839-852.
11. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399:2294-2308.
12. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. *Ann.Oncol.* 2018;29:1822-1827.
13. Glass B, Dohm AJ, Truemper LH et al. Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial. *Ann.Oncol.* 2017;28:3058-3064.
14. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J.Clin.Oncol.* 2017;35:544-551.
15. Lenz, G., Fridrik, M. A., Klapper, W., Schmitz, N., and Glass, B. Leitlinie Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2021. Onkopedia Leitlinien. 30-8-2019. Ref Type: Online Source
16. Tilly H, Gomes da SM, Vitolo U et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v116-v125.
17. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood* 2022;140:2248-2260.
18. Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:365-371.
19. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J.Clin.Oncol.* 2020;38:155-165.
20. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106:2417-2426.
21. Liebers N, Duell J, Fitzgerald D et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas. *Blood Adv.* 2021;5:2707-2716.
22. Northend M, Wilson W, Osborne W et al. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv.* 2022;6:2920-2926.

23. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv.* 2022;6:533-543.
24. Qualls D, Buege MJ, Dao P et al. Tafasitamab and Lenalidomide in Relapsed/Refractory Large B Cell Lymphoma (R/R LBCL): Real World Outcomes in a Multicenter Retrospective Study [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2023;140:323.
25. Abramson JS, Solomon SR, Arnason JE et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of phase 3 TRANSFORM study. *Blood* 2023;141:1675-1684.
26. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2022;386:640-654.
27. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N.Engl.J.Med.* 2023;389:148-157.
28. Locke FL, Chou J, Vardhanabhuti S et al. Association of Pretreatment Tumor Characteristics and Clinical Outcomes Following Second-Line Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care in Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:7565.
29. Westin JR, Locke FL, Dickinson M et al. Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Clin.Cancer Res.* 2023;29:1894-1905.
30. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Velasquez W et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995;13:1734-1740.
31. Philip T, Chauvin F, Armitage J et al. Parma international protocol: Pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1991;77:1587-1592.
32. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1995;333:1540-1545.
33. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J.Clin.Oncol.* 2010;28:4184-4190.
34. Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized Comparison of Gemcitabine, Dexamethasone, and Cisplatin Versus Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Aggressive Lymphomas: NCI-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.
35. Fingrut WB, Gyurkocza B, Davis E et al. Racial disparities in access to alternative donor allografts persist in the era of "donors for all". *Blood Adv.* 2022;6:5625-5629.
36. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:757-766.
37. Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *B* 2023;142:141-145.
38. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J.Clin.Oncol.* 2019;37:3081-3089.
39. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23:1066-1077.
40. Schubert ML, Schmitt M, Wang L et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann.Oncol.* 2021;32:34-48.
41. Olivieri J, Mosna F, Pelosini M et al. A Comparison of the Conditioning Regimens BEAM and FEAM for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Lymphoma: An Observational Study on 1038 Patients From Fondazione Italiana Linfomi. *Biol.Blood Marrow Transplant.* 2018;24:1814-1822.
42. Schmitz N, Truemper L, Bouabdallah K et al. A randomized phase 3 trial of auto vs allo transplantation as part of first-line therapy in poor-risk peripheral T-NHL. *Blood* 2021;137:2646-2656.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lisocabtagen maraleucel

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Oktober 2023
von 10.04 Uhr bis 11.31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Möhlenbrink

Frau Böhm

Frau Pedretti

Frau Land

Angemeldeter Teilnehmender der **German Lymphoma Alliance e. V. (GLA):**

Herr Prof. Dr. Lenz

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie e. V. (DAG-HSZT):**

Herr Prof. Dr. Dreger

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Chapuy

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Ellinghausen

Herr Martin

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Dr. Hettinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH:**

Herr Poker

Frau Helf

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Dr. Finzsch

Frau Dr. Prasad

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Dr. Flach

Frau Dr. Thomsen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Frau Ungewiss

Frau Stiefel

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:04 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Entschuldigung, wir haben kleinere technische Probleme, aber es müsste jetzt funktionieren. Wir haben Montag, Anhörungstag, § 35 a. Wir sprechen jetzt über Lisocabtagen maraleucel, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2023, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, wir haben eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der German Lymphoma Alliance, von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Swedish Orphan Biovitrum GmbH, Roche Pharma AG, Ipsen Pharma GmbH, Gilead Sciences GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Bristol-Myers Squibb müssten anwesend sein Frau Dr. Möhlenbrink, Frau Böhm, Frau Pedretti und Frau Land, für die German Lymphoma Alliance Herr Professor Dr. Lenz, für die Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelluläre Therapie Herr Professor Dr. Dreger, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Chapuy und Herr Professor Dr. Wörmann, für Roche Pharma Frau Dr. Ellinghausen – Fragezeichen – und Herr Martin, für AbbVie Deutschland Frau Dr. Steinbach-Büchert und Herr Dr. Hettinger, für Galapagos Biopharma Germany Herr Poker und Frau Helf, für Gilead Sciences Herr Dr. Finzsch – ich sehe Herrn Killig, Fragezeichen/Ausrufezeichen – und Frau Dr. Prasad, für Swedish Orphan Biovitrum Herr Dr. Flach und Frau Dr. Thomsen, für Ipsen Pharma Frau Ungewiss – sie ist nicht da – und Frau Stiefel und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pU zunächst die Möglichkeit, einzuführen, danach gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für BMS? – Frau Land, bitte.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Anwesende! Vielen Dank für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, auf die Nutzenbewertung von Lisocabtagen maraleucel, kurz Liso-Cel, auch bekannt unter dem Handelsnamen Breyanzi, eingehen zu dürfen. Liso-Cel ist eine CAR-T-Zelltherapie, die seit April dieses Jahres zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom DLBCL, hochmalignem B-Zell-Lymphom HGBCL, primär-mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom PMBCL und folliculärem Lymphom Grad 3B, FL3B, die innerhalb von zwölf Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind, zugelassen ist.

Zu Beginn möchte ich unser Team vorstellen: Frau Pedretti ist für alle Fragen rund um das Dossier verantwortlich. Frau Böhm wird Fragen zur Statistik und Methodik beantworten. Frau Dr. Möhlenbrink beantwortet Fragen zu medizinischen Aspekten. Mein Name ist Lena Land, und ich leite bei Bristol-Myers Squibb interimistisch den Bereich Market Access Hämatologie. Bevor ich weitermache, möchte ich erwähnen, dass auch wir technische Probleme haben. Frau Böhm und ich haben aus unerklärlichen Gründen keinen Chat in unserer Version, aber wir werden es irgendwie hinbekommen, dass wir uns trotzdem zu Wort melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schreien Sie einfach oder heben Sie die Hand. Irgendwie schaffen wir das schon.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich denke auch. – Einleitend möchte ich etwas zur Behandlungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet sagen. Anschließend gehe ich auf die im Dossier dargestellte Evidenz ein. Es handelt sich bei diesen Lymphom-Entitäten um schwere, lebensbedrohliche Erkrankungen, die aggressiv verlaufen und ohne Behandlung in aller Regel schnell zum Tod führen. Prinzipiell ist im vorliegenden Anwendungsgebiet aber eine Heilung möglich. Das Therapieziel ist dementsprechend klar die Kuration. Vor der Zulassung von CAR-T-Zelltherapien war die einzige verfügbare Therapieoption mit kurativem Potenzial die Stammzelltransplantation. Dieses Therapieregime führt allerdings lediglich bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet zu einer Heilung der Erkrankung. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, sowohl diejenigen, die mit kurativer Absicht behandelt wurden, als auch diejenigen, denen lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung standen, benötigt meist sehr bald eine Drittlinientherapie. Entsprechend hoch war der therapeutische Bedarf für diese Patientinnen und Patienten.

Die Einführung der CAR-T-Zelltherapie, eine Therapie mit kurativem Potenzial, bietet nun einer breiten Patientenpopulation, also auch denjenigen Patientinnen und Patienten, die zuvor keine oder nur eine geringe Chance auf Heilung ihrer Erkrankung hatten, eine substanzielle Heilungschance. So hat die DGHO im Rahmen der veröffentlichten Stellungnahme zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der zVT, dargelegt, dass CAR-T-Zelltherapien der klare Standard im gesamten vorliegenden Anwendungsgebiet sind. Alle anderen Therapien kommen erst infrage, wenn eine Therapie mit CAR-T-Zellen nicht möglich ist. Aus diesem Grund stellt Axicabtagen-Ciloleucel, kurz Axi-Cel, als einzige weitere CAR-T-Zelltherapie im Anwendungsgebiet die adäquate zVT für Liso-Cel dar. Daher haben wir im Dossier den Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axi-Cel anhand eines indirekten Vergleichs auf Basis der jeweiligen pivotalen, randomisiert kontrollierten Studien durchgeführt.

Der Vergleich zeigt für Liso-Cel gegenüber Axi-Cel bei einer vergleichbaren Wirksamkeit eine deutlich bessere Verträglichkeit, in den für CAR-T-Zelltherapien charakteristischen unerwünschten Ereignissen Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologische Toxizität. Das Risiko für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms konnte mit Liso-Cel im Vergleich zu Axi-Cel um 91 Prozent, das Risiko für eine schwere neurologische Toxizität um 96 Prozent reduziert werden. Zusätzlich liefert die pivotale, randomisierte, kontrollierte Studie TRANSFORM einen Nachweis für die klare Überlegenheit von Liso-Cel gegenüber dem ehemaligen Therapiestandard, im Weiteren als Stammzelltransplantation bezeichnet.

Wie eingangs gesagt ist der Therapieanspruch im vorliegenden Anwendungsgebiet klar die Kuration. Der primäre Endpunkt der Studie, das ereignisfreie Überleben, bildet das Scheitern des kurativen Therapieansatzes ab und ist daher eindeutig patientenrelevant. Dieser Endpunkt ist verzerrungsfrei messbar und erlaubte eine Quantifizierung des Zusatznutzens. Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigten sich in allen Operationalisierungen statistisch signifikante, erhebliche Vorteile von Liso-Cel in der gesamten Patientenpopulation. Wir sprechen hier von einer konsistenten Reduktion des Risikos, dass der kurative Therapieansatz scheitert, von über 60 Prozent. Somit hat Liso-Cel einen deutlichen Vorteil gegenüber der Stammzelltransplantation in der Wirksamkeit.

Zusammenfassend möchte ich noch einmal betonen, dass CAR-T-Zellen den klaren aktuellen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet von Liso-Cel darstellen. Palliative Therapieoptionen stellen definitiv keine Alternative für die Patientinnen und Patienten dar, die mit Liso-Cel behandelt werden können. Auch die Stammzelltransplantation ist seit Zulassung der CAR-T-Zelltherapie keine adäquate Alternative mehr. Demnach ist die zVT für Liso-Cel die andere CAR-T-Zelltherapie im Anwendungsgebiet, nämlich Axi-Cel.

In dem vorgelegten indirekten Vergleich zeigte sich eine deutlich bessere Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Axi-Cel bei gleicher Wirksamkeit. Wir sehen hier einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Liso-Cel. Zusätzlich zeigte sich in der gesamten

Patientenpopulation der Studie TRANSFORM in allen durchgeführten Analysen ein erheblicher Vorteil von Liso-Cel gegenüber der Stammzelltransplantation für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Aus unserer Sicht liegt damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der Stammzelltransplantation vor. Liso-Cel ist damit eine hochwirksame, im Vergleich zu anderen CAR-T-Zellen gut verträgliche Therapie mit kurativem Potenzial, die von hoher Relevanz für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist. – Damit freue ich mich nun auf die Diskussion mit Ihnen. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Einführung. – Ich will sofort bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anknüpfen. Die Kliniker haben in ihren schriftlichen Stellungnahmen massiv darauf hingewiesen, dass die vom G-BA unter Berücksichtigung dieses Solistenurteils vom 22. Februar 2023 festgelegte zVT aus medizinischen und pharmakologischen Gründen ungeeignet sei und den Versorgungskontext nicht mehr widerspiegele. Das haben Sie auch adressiert. Deshalb meine Frage an die Fachgesellschaften: Können Sie bitte genauer darauf eingehen, welche Behandlungsoptionen im deutschen Versorgungskontext für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Lymphom-Entitäten den Therapiestandard darstellen? Wir haben bereits mehrfach, auch bei vergangenen Anhörungen, darüber diskutiert.

Zweiter Teil, der mich auch bezogen auf die Kliniker interessieren würde: Das IQWiG sieht infolge eines Subgruppeneffekts beim Endpunkt Gesamtüberleben eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Erwachsene mit Alter unter oder über 65 Jahre, wobei sich ausschließlich für Erwachsene mit einem Alter von unter 65 Jahren ein statistisch signifikanter Vorteil für Liso-Cel gezeigt hat. Sie weisen in ihrer Stellungnahme auf eine geringe Aussagekraft des vorliegenden Subgruppeneffekts hin. Deshalb die Frage: Welche Bedeutung haben die hier adressierten Unterschiede bislang in der klinischen Praxis im vorliegenden Anwendungsgebiet? Gibt es die oder gibt es die nicht? – Das wäre eine Frage an die Kliniker. Ich sehe, Herr Professor Dreger hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Die beiden Punkte, die Sie angesprochen haben, haben wir ausführlich in der schriftlichen Stellungnahme adressiert. In der Tat ist es so, dass das als zweckmäßige Vergleichstherapie definierte Regime keinem von uns bekannt war, ehrlich gesagt, bei längerer Recherche. Ich persönlich habe im IQWiG-Gutachten auch keine Referenz dazu gefunden. Wir haben in den Neunzigerjahren etwas ausgegraben, das offenbar im MD Anderson entwickelt und dann mit einer platinhaltigen Therapie konsolidiert wurde. Das ist nicht gerade der Standard, der bekannt ist. Der wiederum ist das, was in der Studie verwendet wurde, nämlich platinhaltige Chemoimmuntherapie in diesen verschiedenen Spielformen, die da verwendet wurden. Das ist das, was seit den Neunzigerjahren, spätestens seit der PARMA-Studie eingeführt ist, dann später durch Rituximab ergänzt wurde, als das verfügbar wurde und sich als nützlich erwiesen hatte. Das ist das, was wir verwenden und was auch in den anderen Studien zur autologen Stammzelltransplantation immer der Standard war. Insofern kann das eigentlich nur der Standard bei den Patienten sein, die für eine Transplantation in Frage kommen, was übrigens immer etwas schwierig zu definieren ist. Das war dieser Punkt.

Der andere Punkt mit der Altersstratifizierung – das haben wir auch geschrieben – ist, glaube ich, nicht statthaft, weil die Studie weder gepowert noch stratifiziert war, um in verschiedenen Altersgruppen Effekte zu differenzieren. Man sieht es auch daran, dass diese Altersgruppen hinsichtlich der vergleichenden Arme nicht balanciert sind. Wenn man nach dem Alter schaut, fällt auf, dass das Overall Survival im Standardarm ausgesprochen hoch ist, was darauf hindeuten könnte, dass die Folgetherapie, nämlich das Crossover, vielleicht auch eine große Rolle spielte. Dann sollte man eher das Scheitern des kurativen Therapieansatzes zur Messlatte nehmen, was der primäre Endpunkt war und was, wie eben richtig ausgeführt wurde – das haben wir immer gesagt – ein doch sehr relevanter Endpunkt ist, weil er letztlich die Prognose direkter anzeigt, als es das Overall Survival vermag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Lenz, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Vielleicht als Ergänzung: Im Rahmen der TRANSFORM-Studie war, wie es von Herrn Dreger dargestellt wurde, die autologe Transplantation die Vergleichstherapie. Man hat in den verschiedenen Endpunkten jeweils einen Vorteil für Liso-Cel gesehen. Wenn wir über die klinische Standardtherapie sprechen, ist die Vergleichstherapie nur eine CAR-T-Zelltherapie. Man bietet quasi allen Patienten, die früh rezidivieren oder nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen, eine CAR-T-Zelltherapie an, und die ist kurativ. Dadurch unterscheidet sie sich in aller Regel von einer alleinigen Chemotherapie oder auch neueren Dingen wie Polatuzumab, Bendamustin, Rituximab, weil man einen klar kurativen Ansatz hat. Das ist aus meiner Sicht ein fundamentaler Unterschied. Insofern ist die Vergleichstherapie hier ganz klar die CAR-T-Zelltherapie. Man hat im Rezidiv bei den meisten Patienten noch einen kurativen Ansatz. Das ist aus meiner Sicht die zentrale Unterscheidung zu dem, was als Vergleichstherapie im Dossier angegeben wurde. Insofern aus meiner Sicht klar noch einmal der Punkt: Stand heute ist die Vergleichstherapie die CAR-T-Zelltherapie. Das kann ich als Autor der S3-Leitlinie und als Erstautor der Onkopedia-Leitlinie sagen. Das wird sich in naher Zukunft in der Leitlinie widerspiegeln. Manchmal sind die Prozesse so schnell, dass man die Leitlinie nicht so schnell aktualisieren kann.

Zweite Frage zum Alter: Das ist aus meiner Sicht völlig arbiträr. Die 65 Jahre hat man früher einmal als Transplantations-Cut-Off genommen. Das ist aber bei den CAR-T-Zellen komplett anders. Es gibt viele Analysen einerseits aus Studiendaten in der ZUMA-7-Studie zum Beispiel oder auch aus Real-World-Daten, dass das Alter kein Kriterium ist, wie gut eine CAR-T-Zelltherapie funktioniert. Insofern würde ich auch diese Analyse infrage stellen. Natürlich werden irgendwann Patientenzahlen zu klein, als dass man signifikant einen Unterschied feststellen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt Herr Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert und Frau Müller. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich ergänze nur die Kommentare und stimme ihnen vollkommen zu. Der erste Punkt ist, deutlich darauf hinzuweisen, dass dies eine der Studien ist, die wir 2018 gefordert und mit Ihnen diskutiert haben, nämlich endlich randomisierte Studien mit standardisierten Eingangskriterien. Das ist eine herausragende Studie.

Der zweite Punkt ist: Der größte Punkt bei diesen Patienten für uns in der Klinik ist, glaube ich, zu sagen, wer überhaupt für eine kurative Therapie geeignet ist. Das ist auf keinen Fall mehr das Alter, sondern das ist ganz wesentlich Komorbidität. Das ist ein multifaktorielles Geschehen. Es ist, glaube ich, wichtig, hier hervorzuheben, dass wir jetzt nicht anfangen dürfen, von uns aus künstlich wieder eine Altersgrenze in die Entscheidung für solche Therapien einzubeziehen oder sie nicht zu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt die erste Frage von Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag! Wir sind hier zusammen. Bei uns funktioniert das heute nur auf einem einzigen Computer, aber wir haben immerhin den Chat und die Videoansicht. Nur zur Info, diese Version gibt es also auch. – Wir hätten gern gewusst: In Ihrer Leitlinie haben die Fachgesellschaften zwischen Frührezidiv und Spätrezidiv unterschieden. Hier haben wir es mit dem Frührezidiv zu tun. Wir unterscheiden nach hochdosisgeeignet und nicht geeignet. Sie haben gesagt, Sie sehen die CAR-T-Zellen vor allen Dingen als die eigentliche zVT. Gilt das nur für die hochdosisgeeigneten oder auch für die nicht hochdosisgeeigneten Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Vielleicht kann ich antworten, weil wir die Leitlinie schreiben. Wir haben die Leitlinie Anfang 2022 geschrieben. Da wussten wir noch nicht, wie die Zulassung aussehen wird. Deshalb haben wir das „hochdosisfähig“ noch in der Leitlinie verankert. Mittlerweile spielt die Hochdosisfähigkeit im Frührezidiv keinerlei Rolle mehr. Das wird auch aus der Leitlinie herausfallen. Ich kann über die Onkopedia-Leitlinie sprechen, die in den Diskussionen fortgeschritten, aber noch nicht schriftlich finalisiert ist. Aber das wird in den nächsten Wochen passieren. Im Frührezidiv, das heißt Patienten, die nicht ansprechen oder innerhalb von zwölf Monaten rezidivieren, spielt die Hochdosisfähigkeit überhaupt keine Rolle mehr, weil das Mittel der Wahl eine CAR-T-Zell-Behandlung ist, in dem Fall Axi-Cel oder Liso-Cel.

Wo es noch eine Rolle spielt, ist im Spätrezidiv, das heißt mehr als zwölf Monate. Dort differenzieren wir immer noch Patienten, die hochdosisfähig sind oder nicht. Aber im Frührezidiv, um das es heute geht, spielt es keine Rolle mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Gibt es Ergänzungen von den anderen? Herr Professor Chapuy, bitte.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich will dem zustimmen, was schon gesagt wurde, und ausdrücklich untermauern, was Herr Professor Lenz gerade gesagt hat. Die CAR-T-Zellen haben nicht nur den Überlebensvorteil gegenüber dem Standard of Care, dem autologen Wirkprinzip, vollständig gezeigt, sondern gerade die sehr gute Verträglichkeit gegenüber der autologen Transplantation eröffnet eine zentrale Erweiterung des Patientenkollektivs, dem man im Prinzip eine kurative Therapie zuführen könnte, die mit einer autologen Transplantation nicht heilbar gewesen wären, weil man das nicht hätte machen können. Ich glaube, das ist eine wichtige Komponente. Wie ich gerade gesagt habe, spielt das Alter keine Rolle, sondern nur noch die Frage, ob jemand CAR-T-Zell-fähig ist oder nicht. Ich würde das gerne noch einmal untermauern und alles, was gesagt wurde, unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Chapuy. – Frau Wenzel-Seifert, war Ihre Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, ich habe eine Nachfrage. Dann haben wir in diesem Anwendungsgebiet die Unterteilung zwischen für Hochdosis geeignet und nicht geeignet nicht mehr. Sehen Sie trotzdem alle Patienten im Frührezidiv als für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet? Wir da haben einiges an Nebenwirkungen. Wo gibt es da die Einschränkungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Alle sind grundsätzlich nie für jede Therapie geeignet. Es gibt immer Ausschlusskriterien, die aber bei der Patientengruppe, mit der wir es hier zu tun haben, eher in der Komorbidität liegen als das reine Alter. Das haben wir und viele andere Arbeitsgruppen gezeigt. Herr Lenz hat es erwähnt. Das Alter scheint im Gegensatz zur Hochdosistherapie keine wirkliche genuine Rolle zu spielen, wohl aber Komorbiditäten, seien Sie nun hepatischer, renaler, kardialer Art. Bei Patienten, die so etwas mitbringen, muss man genau hinschauen, ob das insgesamt ein Ausschlusskriterium sein könnte. Insbesondere wenn mehrere Komorbiditäten zusammenfallen, mag das ein Ausschlusskriterium darstellen. Aber das Alter primär würde man so nicht als eigenes Kriterium anwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Vielleicht noch als Ergänzung, weil es immer der Vergleich mit der autologen Transplantation ist: Was Herr Dreger gesagt hat, ist alles völlig richtig. Vielleicht noch als Ergänzung: Im Vergleich zur Hochdosis-Fähigkeit sind deutlich mehr Patientinnen und Patienten CAR-fähig. Es gibt Zentren, die eine CAR-T-Zelltherapie bei über 85-jährigen Patientinnen und Patienten durchführen. Das würde man nie mit einer autologen Transplantation machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage? Oder okay?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe keine Nachfrage. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem, was wir eben diskutiert haben, also die Effektmodifikation nach Alter und die CAR-T-Zell- bzw. Hochdosis-Fähigkeit der Patienten, Überschneidungen oder Unterschiede. Dann habe ich noch eine Frage an den pU. Aber zuerst kurz dazu: Wir haben die Unterteilung bei der zVT wegen der unterschiedlichen Komparatoren vorgenommen. Wir haben gesagt, wir machen eine Gruppe 1, die hochdosisfähig sind und entsprechend transplantiert werden können, und eine Gruppe 2 und 3, die je nach Histologie unterschieden werden, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen und weil es noch andere Optionen gibt. Nun sagen Sie sehr deutlich, dass das bisherige Kriterium Eignung für Hochdosis-Therapie nicht auf die Eignung für eine CAR-T-Zelltherapie übertragbar wäre. Sprich, es sind viel mehr Patienten für eine CAR-T-Zelltherapie als für eine Hochdosistherapie geeignet.

Nichtsdestotrotz haben wir den direkten Vergleich gegenüber einer Induktionstherapie, gefolgt von Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. Sie sagen, da sind mehr geeignet, aber den Vergleich zu dem, was wir bisher bei den Patienten gemacht haben, die nicht hochdosisgeeignet waren, sehen wir hier nicht direkt. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Wir müssen davon ausgehen, dass das, was wir den hochdosisgeeigneten Patienten anbieten, als Referenz eigentlich das Stärkste ist, was wir bisher hatten. Die älteren oder nicht hochdosisgeeigneten Patienten hätten wir gerne damit behandelt, weil wir glauben, dass es das ist. Wir würden die Jüngeren damit nicht behandeln, wenn wir nicht glauben, dass es bisher das Beste war. Deshalb müssen wir davon ausgehen, dass das, was wir den Alten in der Vergangenheit angeboten haben, im Zweifel schlechter als das ist, was wir den Jüngeren oder den gesünder erscheinenden Patienten angeboten haben. Wenn wir in diesem Feld einen Vorteil der CAR-T-Zelltherapie gegenüber dem mutmaßlich stärkeren Standard sehen, denke ich, kann man da allein deshalb schon extrapolieren, dass der Unterschied bei denen, die nicht hochdosisgeeignet waren und die im Zweifel dann eine schwächere Therapie als die Hochdosistherapie angeboten bekommen, mindestens genauso sein sollte.

Um das zu explorieren, gibt es die PILOT-Studie, die in dem Gutachten aussortiert wurde, was wir, das haben wir auch geschrieben, für nicht ganz gerechtfertigt halten, weil die Ergebnisse, auch die Verträglichkeit sicher genauso wie in der TRANSFORM-Studie waren. Die Effizienzdaten oder Effektivitätsdaten waren vielleicht nicht ganz so gut, aber immer noch sehr gut. Es war immer noch ein kurativer Effekt, den wir ansonsten mit den anderen, seien das vielleicht auch neuere Verfahren, wie die Polatuzumab-basierte oder Tafasitamab-basierte Therapien – – Da sehen wir, wenn man zumindest die Real-World-Daten betrachtet, im Gegensatz zu den CAR-T-Zellen, wo wir Real-World-Daten haben, die die Duration bestätigen, keinen kurativen Effekt. Insofern, glaube ich, wäre es auch vor dem Hintergrund nicht gerechtfertigt, den vermeintlich nicht Hochdosisfähigen die CAR-T-Zelltherapie vorzuhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dreger. –Jetzt habe ich Herrn Chapuy, Herrn Wörmann und Herrn Lenz. Herr Professor Chapuy.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich würde es kurz noch einmal ganz einfach formulieren: Wir haben es mehrfach etabliert. Ich glaube, von den Patienten, die früher hochdosisfähig waren, eine Hochdosistherapie bekommen haben, können wir mehr Patienten durch eine CAR-T-Zelltherapie heilen. Bei den Patienten, die früher aufgrund ihrer Komorbidität nicht

hochdosisfähig waren – das ist ein erheblicher Anteil – kann man jetzt einen kompletten Wechsel ihres Therapieziels machen. Die wurden früher nicht kurativ intendiert behandelt, sondern sie haben eine palliative Chemotherapie zum Aufhalten des Progresses mit sehr kurzem Overall Survival gehabt. Denen kann man jetzt ein kuratives Therapieprinzip anbieten. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt, den man als Bewertungskriterium aufnehmen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Chapuy. – Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Müller, wir haben hier gleich zwei methodische Probleme, die übergreifend sind. Das eine ist, dass wir mit Ihnen grundsätzlich immer schon diskutiert haben, ob 65 Jahre eine gute Grenze sind, oder wir haben mit 70 diskutiert, weil wir mit solchen strikten Altersgrenzen in der Versorgung schwer umgehen können, und wir machen das so nicht. Insofern ist es artifiziell. Der zweite Punkt, der dazu kommt, ist, dass obendrein bei CAR-T-Zellen diese Grenze nicht mehr funktioniert, sodass wir selbst mit 65 Jahren nichts mehr anfangen können, wenn wir noch über Hochdosis diskutiert haben. Das nimmt beide Argumente von uns aus weg. Ich verstehe den Punkt, dass Sie es festgelegt haben. Wir müssen Ihnen trotzdem sagen, dass das nicht dem entspricht, was wir tun und auch nicht dem, wonach wir uns richten. Das heißt, Sie können eine Bewertung machen, aber Sie wären weitest von unserer Behandlungsrealität entfernt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Lenz.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ich verstehe Ihre Frage gut. Ich glaube, es gibt mittlerweile aber so viel Evidenz, dass die CAR-T-Zelltherapie bei älteren Patientinnen und Patienten, die nicht transplantabel sind, genauso gut funktioniert wie bei jüngeren Patienten. Die PILOT-Studie haben wir erwähnt. Es gibt die ALYCANTE-Studie – ich weiß, das ist ein anderes Produkt, Axi-Cel –, die aber zeigt, dass nicht transplantable Patienten mit Axi-Cel behandelt ein sehr gutes Outcome in der zweiten Linie haben. Ich glaube, man kann das generell als CAR-T-Zell-Ansatz sehen.

Weiterhin gibt es sehr viel Real-World-Evidenz in der dritten Linie, aber auch dort gilt, dass es das Therapieprinzip ist, dass die CAR-T-Zellen bei älteren Menschen, die nicht transplantabel sind, genauso gut funktionieren wie bei jüngeren Patientinnen und Patienten. Insofern ist aus unserer Sicht die Extrapolation auf diese Kollektive stark datenuntermauert und nicht nur ein Gefühl, dass wir sagen, das wird schon auch bei älteren, nicht transplantablen Patienten funktionieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lenz. – Jetzt habe ich Frau Böhm vom pharmazeutischen Unternehmer dazu. Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. Ich hoffe, man kann mich verstehen und dieser Teil der Technik funktioniert. – Ich wollte zum Alterseffekt ergänzen. Herr Dreger hat das methodisch schon sehr schön ausgeführt. Ich wollte ergänzen, dass das bei dem zentralen Endpunkt ereignisfreies Leben in der TRANSFORM-Studie unverzerrt messbar ist, weil es schon vor dem Behandlungswechsel zum Beispiel bewertet wird und wir hier keinen Subgruppeneffekt sehen. Wir sehen im Interaktionstest einen P-Wert, der unauffällig ist, und wir sehen Effekte, die in ihrer Größenordnung vergleichbar sind. Das gilt nicht nur für den primären-Endpunkt EFS. Das gilt auch für den Endpunkt EFS, der vom IQWiG vorgeschlagen wurde, in dem wir noch ein qualifizierendes Ereignis ergänzt haben. Auch dort gab es keine Effektmodifikation. Somit können wir hier die nötige Aussagesicherheit hinzufügen, dass dieser Effekt, den wir am OS sehen, möglicherweise artifiziell ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Jetzt zweiter Teil oder Nachfrage, Frau Müller. Danach hat sich Frau Wenzel-Seifert gemeldet. Frau Müller, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das ist deutlich geworden. Sie extrapolieren die Ergebnisse aus dem Anwendungsgebiet A gegen Hochdosistherapie und Transplantation auf die Anwendungsgebiete 2 und 3, zum einen, weil der Komparator da schwächer ist und Sie davon ausgehen, dass die CAR-T-Zelltherapie nicht relevant schlechter anspricht. Zum anderen ist es von Ihnen auch evidenzgestützt. Sie haben auf die PILOT-Studie und die Drittlinienergebnisse verwiesen, in denen man das ebenfalls sehen könnte. Das habe ich jetzt klar mitgenommen.

Die Aussage zu der Effektmodifikation nach Alter, die sich beim OS zeigt – beim EFS ist auch in der Gesamtgruppe ein deutlicher positiver Effekt in einer kurativen Situation –, halten Sie für akzidentell. Man könnte im ersten Moment etwas irritiert sein, wenn man sich die Zahlen anschaut, weil wir bei den unter Fünfundsechzigjährigen mit einem Hazard Ratio von 0,32 einen sehr deutlichen Vorteil haben und bei den über Fünfundsechzigjährigen keine Effekturnkehr, aber eine Effektrichtungsumkehr. Aber wenn man sich die Zahlen genauer anschaut, sieht man tatsächlich, was Sie angesprochen haben, dass deutlich mehr Patienten von unter 65 Jahren im Komparator-Arm sind, mehr als im Verum-Arm. Bei den über Fünfundsechzigjährigen ist es genau umgedreht, was natürlich ein Problem ist. Wie gesagt, es wurde nicht stratifiziert. Das habe ich jetzt mitgenommen.

Meine nächste Frage geht an den pU. Es geht um die EORTC-Bögen und um die Rücklaufquoten. Jetzt ist meine Frage: – Frau Wenzel-Seifert hat sich gemeldet. Möchte sie hierzu etwas sagen, oder ist es ein anderer Bereich? Sonst würde ich das hintenanstellen und die zweite Frage danach stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich glaube, ich bin immer noch etwas verblüfft und muss deshalb nachfragen. Ich versuche, es einmal auf den Punkt zu bringen. Wenn ich Sie alle verstanden habe – den pharmazeutischen Unternehmer und die klinischen Sachverständigen –, gibt es hier nur noch eine einzige Population von Patienten im Frührezidiv, und die alleinige zVT aus Ihrer Sicht ist Axicabtagene oder eine CAR-T-Zelle. Alle anderen Optionen, also Stammzelltransplantation sowieso, aber auch Polatuzumab, Tafasitamab, Lenalidomid, sind aus Ihrer Sicht überhaupt nicht mehr zu berücksichtigen. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ich würde es einmal so sagen: Für die CAR-fähigen Patienten ist es genauso, wie Sie sagen. Bei denen ist die einzige Vergleichstherapie eine CAR-T-Zelltherapie. Das würden wir zunächst einmal auch jedem Patienten anbieten. Natürlich muss man klinisch entscheiden, ob ein Patient CAR-fähig ist oder nicht. Für die kleine Gruppe an CAR-nichtfähigen Patienten und Patientinnen wäre aus meiner Sicht Pola-BR, TafaLen oder ausgewählt auch eine Chemoimmuntherapie eine Vergleichstherapie. Aber das wäre nur für die CAR-Ineligible, CAR-nichtfähigen Patientinnen und Patienten. Für jeden, der CAR-fähig ist, wäre aus meiner Sicht nur der adäquate Vergleich eine CAR-T-Zelltherapie mit einem anderen Produkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Das würde ich gern für das Protokoll genauso untermauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Chapuy. – Frau Pedretti vom pU hat sich dazu gemeldet.

Frau Pedretti (Bristol-Myers Squibb): Ich möchte an der Stelle noch einmal bestätigen, was die Kliniker gesagt haben. Relevant ist, dass für Patientinnen und Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind – nur das ist die Liso-Cel-Population als CAR-T-Zelltherapie – nur die anderen CAR-T-Zelltherapien, in dem Fall Axi-Cel, als adäquate Alternative betrachtet werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink vom IQWiG auch dazu, oder haben Sie zu einem anderen Themenkomplex eine Frage?

Frau Nink: Es geht auch um diese Subgruppenfrage, die uns in der Bewertung etwas umgetrieben hat. Wir haben mit der Stellungnahme erst die neuen Subgruppenanalysen zum EFS bekommen. Aber hier geht es primär um das Gesamtüberleben. Die Situation ist so: Es wurde beschrieben, dass es sehr kleine Gruppen sind. Natürlich sind es kleine Gruppen. Das bedeutet aber auch, dass der Interaktionstest keine hohe Power hat. Das wurde gerade beschrieben. Was uns ein wenig umtreibt, ist nicht, dass sich die Effektschätzungen in den einzelnen Gruppen unterscheiden, sondern dass der für die Älteren auf die andere Seite gerutscht ist, ohne dass das ein statistisch signifikantes Ergebnis ist.

Ich wollte bei den Klinikern nachfragen, weil ich aus der schriftlichen Stellungnahme nicht genau wusste, wie ich das zu verstehen habe. Es wird beschrieben, dass es für die Nutzenfeststellung, für die Zweitlinienanwendung von Liso-Cel erschwert wird, weil der Nutzen in der Drittlinientherapie mit Liso-Cel relativ groß ist. Wir haben die Situation gehabt, dass das Liso-Cel relativ frühzeitig zur Verfügung stand, weil die CAR-T-Zellprodukte für alle Patienten sofort hergestellt wurden. Wir vergleichen eigentlich die Zweitlinie Lisocabtagen mit einem verzögerten Einsatz von Lisocabtagen für sehr viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Ich habe mich gefragt, was es für die Therapiesequenz bedeutet, wenn wir am Ende – letztlich geht es um das Gesamtüberleben – nicht richtig erkennen können, dass es einen Unterschied macht, ob man es in der Zweit- oder in der Drittlinie einsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das wissen wir nicht. Dazu müssen wir wissen, was diese wenigen Patienten, die älter waren und in dem Standardarm ein Ereignis hatten, bekommen haben. Ob die tatsächlich alle CAR-T-Zellen bekommen haben, müssen wir eigentlich wissen. Aber wenn wir postulieren, dass sie es bekommen haben, vielleicht sogar in einem höheren Anteil als die jüngeren, dann haben wir zumindest Evidenz dafür, dass das in der Drittlinie einen erheblichen Zusatznutzen haben müsste. Aber das ist alles Spekulation. Ich denke, man kann auf diese Daten nicht so viel geben. Es ist eigentlich kaum zu glauben, ehrlich gesagt. Wir haben beim EFS Nachteile bei den Älteren im Standardarm, aber Vorteile im Overall Survival. Das bedeutet, dass die Folgetherapien im Gegensatz zu allem, was wir sonst wissen, super effizient gewesen sein müssen. Das lässt das irgendwie doch als große Ausnahme gegenüber allem anderen dastehen, was wir wissen.

Herr Lenz hat es angedeutet. Wir haben sogar aus den Real-World-Analysen in den späteren Linien mit den beiden anderen Produkten nicht nur bei uns in Deutschland, sondern auch in den Vereinigten Staaten zum Beispiel, Daten dafür, dass die Älteren mit den CAR-T-Zellen besser laufen als die Jüngeren. Insofern steht diese Subgruppenanalyse, die herausgepickt ist und auf sehr kleinen Fallzahlen und Ereignissen beruht, doch sehr singulär da. Daraus irgendwie abzuleiten, dass das bei den Leuten nicht funktioniert, glaube ich, ist nicht zu verantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ich glaube, die Frage, ob etwas in der dritten Linie eingesetzt werden soll, weil es genauso gut wie in der zweiten Linie ist, stellt sich für einen Kliniker nicht. Für einen Patienten ist es relevant, geheilt zu werden. Aber für einen Patienten ist es genauso höchst relevant, ob er in der zweiten Linie geheilt wird oder in der dritten Linie. Jedes Rezidiv bedeutet eine signifikante Belastung des Patienten. Wenn jemand erst in der dritten Linie geheilt wird, bedeutet das, er wurde in der zweiten Linie nicht geheilt. Er hat eine weitere Behandlung bekommen, die nicht eine Heilung induziert hat. Das ist höchst patientenrelevant. Das müssen wir uns alle vorstellen: Wie oft wollen wir denn behandelt werden? Das sind alles – egal, über worüber wir reden – höchst invasive Verfahren. Da ist es

höchst patientenrelevant, möglichst früh geheilt zu werden. Deshalb stellt sich für mich als Kliniker diese Frage nicht. Selbst wenn wir alle Patienten in der dritten Linie heilen würden, wäre trotzdem der Einsatz in der zweiten Linie völlig legitim und das bevorzugte Mittel der Wahl.

Herr Prof. Dr. Chapuy (DGHO): Ich würde ergänzend dazu gleich weitermachen. Ich stimme dem komplett zu, was Herr Lenz gesagt hat. Es geht aus den Axi-Cel-Daten – das sind vergleichbare CAR-T-Zellen-Produktdaten – hervor, dass es ganz sicher so ist. In der ZUMA-7-Studie war es so, dass die Patienten nach der Failure in dem Standard of Care einen Cross-Over zum CAR-T-Zell-Arm haben könnten. Die haben in der dritten Linie CAR-T-Zellen bekommen. Das Overall Survival ist trotzdem besser, wenn man die CARs in der zweiten Linie gibt. Das sind klare Daten, dass man eine kurative Therapie in einem aggressiven Lymphom so früh wie möglich einsetzen könnte. Das sind harte Overall Survival-Daten für Axi-Cel, die im Sommer in Kongressen präsentiert und mittlerweile voll publiziert wurden. Ich glaube, wie Professor Lenz gerade gesagt hat, ein kuratives Therapieprinzip sollte man so schnell wie möglich einsetzen und nicht nach hinten verschieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Chapuy. Jetzt müssen wir wieder in die Reihe kommen. Frau Nink, Sie haben gefragt und Anmerkungen gemacht. Ich würde Sie als erstes fragen, ob das erledigt ist. Dann waren wir bei Frau Wenzel-Seifert, der Frau Müller den Vortritt gelassen hat. Frau Holtkamp hat sich auch noch zu dem Themenkomplex gemeldet. Dann wäre Frau Müller mit dem anderen Fragekomplex dran. Frau Nink, Zwischenfazit beantwortet?

Frau Nink: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage auch beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, die ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Meine Frage bezieht sich noch einmal auf die zVT-Diskussion. Kommen diese beiden CAR-T-Zellprodukte wirklich beide in komplett gleicher Weise für alle Patienten infrage? Oder würden Sie nicht doch aus medizinischen Gründen unterscheiden, welche Patienten eher dieses oder jenes Produkt bekommen? Oder hat es rein organisatorische Gründe, welches Sie im konkreten Fall nehmen? Spielen zum Beispiel diese verschiedenen Histologien eine Rolle? Es gibt kleine, aber feine Unterschiede, wenn ich Ihre Stellungnahme richtig interpretiere.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Dreger, bitte.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Frau Holtkamp, um Ihre letzte Frage zuerst zu beantworten: Die Histologien sind in dem Zulassungstext definiert. Das hieße, wenn wir es primär mit mediastinalem B-Zell-Lymphom oder dem sehr seltenen folliculären Lymphom, Grad 3B zu tun hätten, dann käme nur Liso-Cel in Frage. Ansonsten haben Sie die Frage der Verfügbarkeit angesprochen. Da darf ich ausplaudern, dass das in der Tat häufig den Ausschlag zugunsten von Axi-Cel gibt, weil die Beschaffbarkeit nach den aktuellen Gegebenheiten unkomplizierter und schneller verläuft. Das wären Hausaufgaben für die Firma BMS. Schließlich unterscheidet sich die Verträglichkeit insofern, als dass bekanntermaßen beim Axi-Cel die Neurotoxizität höher ist, sodass wir bei Patienten – und da spielt das Alter dann vielleicht doch wieder eine Rolle –, die vielleicht vulnerabler als andere erscheinen, versuchen, Liso-Cel die Präferenz zu geben. Ich weiß nicht, wie es meine Kollegen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lenz hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ich denke schon, wenn wir uns die Effektivität anschauen, dass die beiden Produkte ähnlich gut sind – es ist es immer schwierig, Studien zu vergleichen, und das

sollte man auch nicht machen –, aber es gibt keine größeren Unterschiede. Was die Toxizität des Nebenwirkungsprofils betrifft, sind da schon Unterschiede. Die CRS-Rate liegt beim Liso-Cel unter 50 Prozent versus über 90 Prozent beim Axi-Cel. Herr Dreger hat die Neurotoxizität über 60 Prozent beim Axi-Cel und 12 Prozent beim Liso-Cel völlig richtig erwähnt. Das sind schon Unterschiede. Natürlich würde man dann Patienten identifizieren, die für Liso-Cel besser als für Axi-Cel geeignet sind, wenn man annehmen würde, dass die Produktion oder die Verfügbarkeit gleich wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Frau Land.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich würde auf die Frage nach der Herstellung antworten. Uns ist bewusst, dass die Herstellungszeit noch nicht zufriedenstellend und nicht mit Produkten vergleichbar ist, die 2018 die EU-Zulassung erhalten haben. Ich möchte aber gerne teilen, dass BMS mit Hochdruck daran arbeitet, die Herstellungszeit von Breyanzi durch verschiedene Maßnahmen sukzessive zu verkürzen. Der Bau einer europäischen Produktionsstätte in Leiden in den Niederlanden ist eine Maßnahme unter vielen. Für einen weiteren Punkt würde ich gerne, wenn das gerade passend ist, an meine Kollegin Frau Böhm übergeben, die noch eine Anmerkung zu einem Punkt von vorhin hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Vielen Dank. Frau Nink zu Ihrer Frage nach der Subgruppe: Ich hatte mich gemeldet und wollte noch etwas richtigstellen. Es klang an, als ob EFS nicht statistisch signifikant sei. Es ist unser primärer Endpunkt der Studie, und wir sehen signifikante Effekte. Ich wollte sagen, dass nicht Overall Survival als Endpunkt in diesem Zusammenhang und insbesondere in dieser Studie als relevant zu sehen ist. Wie gesagt, dort hatten wir das Problem des Treatment switchings, was das IQWiG in seiner Bewertung nicht berücksichtigt hat. Wir sehen allerdings für den Endpunkt EFS in beiden Subgruppen, bei den jüngeren und bei den älteren Patienten, signifikante Effekte, die in ihrer Größenordnung fähig sind. Wir sehen über die gesamte Population und in diesen beiden Subgruppen Überlebensvorteile, die einer über 60-prozentigen Reduktion des Risikos für das Scheitern supportiven Potenzials gleichkommen. Ich denke, das sind sehr große Effekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich dazu nicht überraschend Frau Nink zur Reaktion gemeldet, dann zu dem Themenkomplex noch Frau Wernecke von der GKV und danach Frau Müller mit ihrer weitergehenden Frage. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe über die OS-Effekte gesprochen. Ich habe nicht über das EFS gesprochen. Ich würde hier in der Indikation das OS als relevanten Endpunkt erachten. Dass da der Wechsel in der Vergleichsgruppe auf Lisocabtagen erfolgt ist, entspricht dem, wie es in der Versorgung gemacht würde, nämlich dass in der Drittlinie eine CAR-T-Zelle gegeben würde. Von daher halten wir das OS in der Situation absolut für relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Wernecke, GKV.

Frau Wernecke: Guten Tag. Meine Frage geht in Richtung der Herstellungszeit. Von welchen Herstellungszeiten reden wir momentan? Wie lange braucht es als grobe Richtlinie, bis es beim Patienten ankommt, von der Leukapherese bis zum Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Land, bitte.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Wir haben in den Breyanzi-Studien im Median innerhalb von 36 Tagen von Apherese bis zur Infusion das Produkt sicher herstellen können. Im kommerziellen Setting liegt unsere Herstellungszeit in der gleichen Größenordnung. Es ist so, dass diese Zeiten den Ärztinnen und Ärzten transparent gemacht werden, sodass dieser Faktor ausreichend Berücksichtigung in der Patientenauswahl finden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ja, zu dem Punkt direkt: Die Herstellungszeit ist damit etwas länger als beim Axi-Cel. Das ist aber nicht das Problem. Das Problem ist, überhaupt einen Herstellungsslot zu bekommen. Da wird man manchmal über Wochen vertröstet. Das ist wirklich der große Pferdefuß, den wir bisher in der Praxis erleben. Das führt zu einem gewissen Ungleichgewicht. Obwohl wir das Produkt eigentlich für bestimmte Indikationen bevorzugen würden, müssen wir manchmal umschwenken, weil einfach kein Angebot besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, die ist beantwortet, wobei das empirisch indirekte Vergleiche sind. Ist denn auch ein direkter Vergleich geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, dass Frau Land die Hand oben hat.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich wollte noch etwas zu der Aussage von Herrn Dreger sagen. Uns ist bewusst, dass die Slot-Verfügbarkeit im Moment noch limitiert ist und die Nachfrage daher nicht zu jedem gewünschten Zeitpunkt gedeckt werden kann. Ich möchte aber noch einmal hervorheben, dass wir unser Bestes geben, die Herstellungskapazität und damit die Flexibilität sukzessive auszuweiten und hierzu regelmäßig mit den Zentren im Kontakt stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Frage des direkten Vergleichs, Planung, nichts in der Pipeline?

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Vielleicht eine kurze Nachfrage, was mit dem direkten Vergleich gemeint ist.

Frau Dr. Holtkamp: Liso-Cel und Axi-Cel.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Dafür würde ich an meine Kollegin Frau Pedretti übergeben.

Frau Pedretti (Bristol-Myers Squibb): Eine solche Studie ist nicht geplant. BMS konzentriert sich auf die Entwicklung von Liso-Cel für weitere Lymphomentitäten, um auch diesen Patientinnen und Patienten mit weiteren schwerwiegenden Erkrankungen möglichst eine weitere hochwirksame und verträgliche Therapieoption zur Verfügung zu stellen. Eine RCT der CAR-T-Zelltherapien mit Vergleich untereinander wäre tatsächlich nur schwer umsetzbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, nun wissen wir Bescheid.

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Bevor ich den anderen Themenkomplex anspreche, will ich eine kleine Anmerkung zu dem machen, was eben diskutiert wurde. Sie haben alle klar gesagt, Axicabtagen und Lisocabtagen ist eigentlich der relevante Vergleich. Das wäre die zVT für alle CAR-T-Zell-Fähigen. Es ist klar, dass das, was Sie von den Fachgesellschaften gesagt haben, aus Ihrer Sicht völlig verständlich das Ergebnis dieser Studie und der Axicabtagen-Studie ist. Die Bewertung machen wir erst in einem Monat. Das Ergebnis führt dazu, dass Sie jetzt diesen Vergleich sehen. Wir bewerten den Therapiestandard vor dem Ergebnis. Für uns ist es kaum möglich, etwas heranzuziehen, wo unsere eigene Bewertung noch aussteht. Ich wollte es nur sagen, damit das klargestellt ist.

Ich habe noch eine kleine Frage. Eigentlich wollte ich das nicht fragen, weil es für uns schwierig ist, etwas zu berücksichtigen, was wir selber noch nicht bewertet haben. Aber es ist ein indirekter Vergleich als primärer Vergleich von BMS gegen Axicabtagen vorgelegt worden. Nun wurden die Verfügbarkeitsprobleme lange diskutiert. Dazu noch eine kurze

Frage: Der Brückenkomparator wurde nicht bewertet, aber es gab doch wohl Unterschiede bezüglich der Brückenkomparatoren. Beim Brückenkomparator, über den der indirekte Vergleich immerhin nach Bucher lief – Induktion, Hochdosis, Chemotherapie und autologe Transplantation –, gab es, soweit mir das vom IQWiG berichtet wurde, Unterschiede bei den Bridging-Therapien, die in der Zeit zwischen Randomisierung und Lymphozytendepletion gegeben werden. Sie sagen alle, wie wichtig das wäre.

Im Moment haben wir Axicabtagen noch nicht bewertet, aber irgendwann werden wir es bewertet haben. Da ist vor dem Hintergrund, dass kein direkter Vergleich geplant ist, interessant, ob zu einem späteren Zeitpunkt der indirekte Vergleich eventuell verwertbar wäre. Deshalb frage ich doch noch einmal nach. Die Bridging-Therapien unterscheiden sich wohl deutlich. Vielleicht können die Kliniker oder BMS dazu noch ein Wort sagen. – Dann stelle ich endgültig die kurze Frage zu Lebensqualität und Symptomen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger und Frau Böhm haben sich gemeldet. Herr Dreger, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Frau Müller, Sie haben völlig recht. Das gehört hier eigentlich nicht her, sondern das ist etwas, das wir im nächsten Verfahren adressieren wollen und auch werden. Im IQWiG-Gutachten werden aus dem Bridging oder dem nicht Vorhandensein des Bridgings in der ZUMA-7-Studie negative Schlussfolgerungen gezogen. Dazu muss man sagen: Letztlich wird in dieser Studie eine Therapiestrategie mit einer anderen Therapiestrategie verglichen. Die eine enthält kein Bridging, was eigentlich die Nagelprobe für die CAR-T-Zelltherapie etwas härter macht, als hätte man es dabei. Im Auto-Arm ist Bridging dabei. Dann wird argumentiert, das Bridging sei leitliniengerecht eine Soll-Empfehlung. Das ist wohl wahr, aber die beruht nur auf Expertenmeinung, nicht auf Evidenz. Zum Nutzen eines Bridgings gibt es keine belastbare Evidenz.

Die ZUMA-7-Studie im Vergleich zur BELINDA-Studie – das ist die von Novartis, die negativ ausfiel und in der extensives Bridging mehr oder weniger nahegelegt wurde – zeigt, dass es so, wie es in der BELINDA-Studie gemacht wurde, nicht funktioniert. Die Patienten, die in der TRANSFORM-Studie kein Bridging bekommen haben, sind nicht schlechter gelaufen als die, die ein Bridging bekommen haben. Insofern ist das ein Thema, über das man endlos diskutieren kann. Aber man kann daraus keine Schlussfolgerungen für oder gegen eines der beiden Produkte ableiten. Ich denke, diese Diskussion führt nicht weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Viel ist schon gesagt worden. Ich habe Ihre Frage, Frau Müller, dahin gehend verstanden, dass man sich mit der Ähnlichkeit dieser beiden Studien beschäftigen muss, wenn man den indirekten Vergleich nach Bucher, der einer der Vergleiche ist, der im Rahmen der Nutzbewertung akzeptiert ist, weil er die Randomisierung der Studienaufsicht erhält – – Dennoch haben wir die Ähnlichkeitsannahme untersucht und hinsichtlich des Studiendesigns und der Brückenkomparatoren diskutiert, ein sehr wichtiger Teil.

Natürlich sind wir auch auf das Bridging-Therapie-Thema im Liso-Cel-Arm eingegangen. Wir haben in unserer Studie eine Bridging-Therapie erlaubt, die der Versorgung entspricht. Das heißt, wir sind versorgungskonform vorgegangen und haben den Patienten nicht etwas vorenthalten, was sie normalerweise bekommen würden. Dadurch ist es uns möglich gewesen, in der Studie Patienten einzuschließen, die die Zeit bis zur Herstellung überbrücken müssen, die möglicherweise schwerer erkrankt sind. Von daher haben wir uns das genau angeschaut und diskutiert, auch im Rahmen der Ergebnisse dieses indirekten Vergleiches.

Aus diesem Grund haben wir dem Ganzen Rechnung getragen. Wir empfinden diese beiden Studien ähnlich genug, dass wir diesen Vergleich ziehen können, haben allerdings dieser möglichen Unsicherheit Rechnung getragen, indem wir letztendlich gesagt haben, wir sehen

einen Zusatznutzen, den wir aber im Ausmaß nicht quantifizieren können. Von daher sehen wir gegenüber Axi-Cel einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink.

Frau Nink: Wir haben den indirekten Vergleich in unserer Bewertung nicht thematisiert, weil Axicabtagen hier nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie war. Um das Thema Bridging-Therapie in den beiden Studien vergleichen zu können: Wir haben in der TRANSFORM-Studie 63 Prozent, also knapp zwei Drittel der Patientinnen und Patienten mit einer Brückentherapie gehabt, die aus einem Rituximab- und platinbasierten Regime bestanden hat. Wie ich die bisherigen Diskussionen zu den CAR-T-Zellen verstanden habe, sind das im Prinzip Zahlen, wie man sie auch im Versorgungsalltag finden würde. In der ZUMA-7-Studie war das deutlich anders. Da hat nur ein kleiner Teil, 36 Prozent der Patientinnen und Patienten, eine Brückentherapie bekommen, die ausschließlich aus Kortikosteroiden bestand. Das sind sehr deutliche Unterschiede zwischen den Studien. Man kann sich fragen, was das bedeutet. Eine Möglichkeit ist, es sind unterschiedliche Patientinnen und Patienten in die Studien eingeschlossen worden. Die andere Möglichkeit ist, dass die zwei ähnlich sind, aber unterschiedlich behandelt worden sind. Beides ist ein Problem für den adjustierten indirekten Vergleich. – Das zur Erläuterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. Ich sehe dazu keine Anmerkungen. Kommen wir zurück zu Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, dass Sie das noch mal ausgeführt haben, Frau Nink. Unabhängig davon, ob es sich auf die unterschiedliche Patientenklientel bezieht oder ob es Unterschiede per se sind, das macht das Problem aus Ihrer Sicht. Das ist für uns nur wichtig. Im Moment geht es nicht, aber man könnte darüber nachdenken, ob man sich das später anschaut, nachdem wir gehört haben, wie relevant gerade dieser Vergleich für die klinische Praxis wäre.

Jetzt habe ich noch eine Frage zu den Rücklaufquoten, weil ich das auch wichtig finde. Wir haben bei den Fragebögen zur Symptomatik und Lebensqualität eine hohe Rate an fehlenden Fragebögen, bereits zu Studienbeginn ungefähr die Hälfte, also deutlich über der von uns akzeptierten 30-Prozent-Schwelle für die Rücklaufquoten. Vom IQWiG wurde die Frage aufgemacht, ob es sich möglicherweise um einen zufälligen Ausfall handeln könnte, wenn dem so wäre, man also dadurch keine Verzerrung annehmen könnte, dass der Ausfall nach dem Ergebnis, nach dem Ansprechen auf das Arzneimittel getriggert ist, dass man es eventuell trotzdem heranziehen könnte. Es gab unterschiedliche Angaben, wenn ich das richtig verstanden habe.

Im Dossier wurde auf die COVID-Pandemie-bedingten Einschränkungen mit Zentrumserreichbarkeit abgestellt, die zahlreich thematisiert wurden. Es wurde in Zeiten der Pandemie auch bei der EMA ausführlich diskutiert, wie man damit umgehen soll. Das IQWiG nimmt an, dass möglicherweise kein zufälliger Ausfall vorliegen könnte, wegen der zum Beispiel schlechteren Erreichbarkeit der Zentren in so einer Situation speziell für Ältere, die vielleicht besonders häufig nicht kommen, wobei das aus meiner Auffassung eher beide Arme betreffen würde. In den Studienunterlagen fand sich aber der Hinweis darauf, dass ein erheblicher Anteil fehlt, weil während der Studie ein eCRF eingeführt wurde, wobei es deutliche technische und logistische Probleme gab. Für diesen Fall geht das IQWiG von einer zufälligen Auswahl aus, weil dann eher ganze Zentren ausfallen, wo das nicht funktioniert hat, wo man möglicherweise die Daten trotz der geringen Rücklaufquoten heranziehen könnte.

Ich habe zwei Fragen an den pU. Das eine ist wichtig. Wie sehen Sie das? Können Sie dazu ausführen, ob Ihrer Meinung nach diese Fragebögen zufällig oder nicht zufällig fehlen? Sie haben sie selber nicht herangezogen, weil sie nicht ausreichend bewertbar waren. Das Zweite ist, was das IQWiG wissen wollte: Welche Anteile fehlen aufgrund dieser COVID-

bedingten Einschränkungen? Lässt sich das beziffern? Welche Anteile fehlen aufgrund der technischen und logistischen Probleme mit dem eCRF? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm, Sie stehen noch auf dem Zettel, aber zur vorherigen Frage. Ich weiß nicht, ob Sie hierzu auch etwas sagen können.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Ich würde gerne dazu, zu den Rücklaufquoten und zu der Frage etwas sagen, ob wir die Ergebnisse nicht dennoch heranziehen können, weil möglicherweise die Werte zufällig fehlen und dementsprechend die Ergebnisse bewertbar wären. Zunächst zur ersten Frage: Es ist schwierig, die beiden Gründe abzugrenzen. Die Pandemie auf der einen Seite und die Einführung eines elektronischen Systems waren auch der Pandemie geschuldet. Es war wichtig, für virtuelle Visiten eine Möglichkeit zu haben, Patienten diese Fragebögen ausfüllen zu lassen. Dementsprechend gab es die Notwendigkeit dazu.

Als Gründe für das Nichtausfüllen der Fragebögen haben wir sehr häufig WLAN-Zugangsprobleme gemeldet bekommen, sodass wir neben den pandemiebedingten Gründen gesagt bekommen haben, es hat nicht funktioniert. Man fragt sich natürlich: Kann das zufällig sein, oder ist es möglicherweise ein anderer Faktor, der damit korreliert? Ist man wie wir auf diesen elektronischen Weg angewiesen, wenn man nicht ins Zentrum geht? Sind es die alten Patienten, die weniger gut den Zugang haben? Es war eine Glaskugelleserei für uns. Sind es Gründe, die wirkliche Confounder sind und möglicherweise korreliert mit Faktoren, die das Outcome ausmachen?

Wir haben die Ergebnisse dennoch auf der Basis der Auswertungspopulation der Patienten analysiert, die Baseline-Wert und mindestens einen Post-Baseline-Wert hatten. Letztendlich unterstützt dieses Ergebnis unsere Wirksamkeitsendpunkte und die Sicherheitsendpunkte, sodass wir sagen können, die Ergebnisse sind derart, dass wir eine Stabilisierung sehen. Wir sehen keine Beeinträchtigung der Lebensqualität, der Symptomatik. Wir sehen zum Teil Verbesserungen aufseiten der Symptomatik und der Lebensqualität, sodass wir dieses Ergebnis als Basis dafür sehen, zu sagen, wir sehen keine Beeinträchtigungen. Deshalb sind unsere Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse stärker um den großen Effektor daraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Frau Müller, Rückfrage. Dann Frau Wernecke, GKV-SV.

Frau Dr. Müller: Herr Dreger hat sich, glaube ich, auch per Hand gemeldet. Oder ist das eine alte Meldung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war noch eine alte Meldung.

Frau Dr. Müller: Okay. – Ich habe dazu eine Rückfrage. Nach dem, was Sie ausgeführt haben, habe ich das so verstanden, dass das eCRF nicht irgendwann einmal eingeführt wurde, womit das, wenn ein bestimmtes Zentrum damit nicht klarkommt, bezüglich der Patientenauswahl eher zufällig wäre, sondern es alternativ wegen der pandemiebedingten Zugangsprobleme zu den Kliniken zur Visite möglich war. Das ist ganz wichtig. Wenn das alternativ wäre, dann wäre das eCRF möglicherweise mehr für Patienten, die besondere Risiken gehabt hätten, in Anspruch genommen worden. Dann wäre auch eine mögliche, nicht zufällige Verteilung möglich. Wenn es aber nur ein entweder/oder gab, dann ist es egal. Dann dürften die WLAN-Probleme nicht speziell bei älteren Patienten aufgetreten sein. Deshalb die Frage, ob Sie doch Anteile benennen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhm und Frau Nink. Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Meines Wissens ist es tatsächlich komplett ersetzt. Wir hatten keine Hybridmöglichkeit und haben im Zuge dessen Überlegungen für zukünftige Studien angestellt, inwieweit wir das wieder ändern. Wir hatten meines Wissens keine Hybridlösung.

Frau Dr. Müller: Das eCRF hat irgendwann die Visiten abgelöst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, so habe ich es verstanden. Das war korrekt so, Frau Böhm? So haben Sie es ausgedrückt.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Nink, bitte, und dann Frau Wernecke.

Frau Nink: Ich habe hierzu eine Nachfrage. Ich habe das so verstanden, auch aus den Studienunterlagen, dass im eCRF dokumentiert wurde, wenn Fragebögen gefehlt haben. Ich habe Sie auch so verstanden, dass Sie die Gründe ausgewertet haben. Ihre Einschätzung dazu war: Man kann nicht richtig auseinanderhalten, ob die Patientinnen und Patienten tatsächlich completely missing at random sind oder ob es doch ein nicht zufälliger Ausfall ist. Sie haben uns diese Analysen zu den Gründen nicht übermittelt. Es war unser Problem in der Dossierbewertung, dass wir anhand der Gründe nicht einschätzen konnten, was hier die Ursache ist. Das wollte ich nur noch einmal klarstellen. Diese Informationen liegen Ihnen offensichtlich vor, Sie haben sie aber weder mit dem Dossier noch mit der Stellungnahme übermittelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm, möchten Sie das kommentieren?

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Ja, eine kurze Kommentierung: Ich denke, dass die Möglichkeit, hier auszuwerten, begrenzt ist, weil es sehr viele Freitextfelder gab. Der Grund war häufig als „ein anderer“ angegeben, in Ergänzung mit einem Freitextfeld. Diese Dinge sind schwer auszuwerten. Sie kennen die Anzahl der Patienten. Sie kennen die Anzahl der Visiten, die jeweils mit den Gründen für eine fehlende Information angegeben werden müssen. Die waren mannigfaltig da. Viele der Patienten oder Prüfärzte haben die Möglichkeit des Freitextfeldes genutzt, weshalb das tatsächlich schwer zusammenzufassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.– Frau Müller, noch einmal dazu.

Frau Dr. Müller: Warum ich darauf so herumhacke: Es ist für uns sehr wichtig. Diese COVID-bedingten, pandemiebedingten Einschränkungen, denke ich, werden jetzt bei den Studien auflaufen. Wenn wir über mehrere Jahre wegen Rücklaufquoten mit Lebensqualität und Morbidität Probleme haben, ist das für uns ein Problem. Deshalb hake ich so nach. Sie haben gesagt, viele hätten das mit „andere“ angegeben und dann Freitext gewählt. Andere als was? Andere als pandemiebedingt? Dann hätten wir die Unterscheidung, die Frau Nink haben wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Andere als administrativ oder pandemiebedingt. Selbst dann standen in Freitextfeldern zum Teil auch noch pandemiebedingte Antworten. Deshalb war die Analyse doch herausfordernd. Wir haben es in dem Zusammenhang, Frau Nink, deshalb nicht vollständig analysiert. Deshalb war es im Dossier nicht enthalten.

Frau Dr. Müller: Sie haben das praktisch nicht auswertbar auseinanderbekommen. Sie hatten Plausibilitätsprobleme und haben die nicht gelöst. Das ist für solche Fälle bedauerlich, kann ich sagen, vielleicht auch an die anderen hier anwesenden pU. Für uns ist es wichtig, dass wir so eine Möglichkeit haben, bei geringeren Rücklaufquoten damit zu arbeiten, auch wenn es ein gewisser Aufwand ist. Dann müsste man Rückfragen stellen, dass so etwas auswertbar gemacht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, haben wir nicht. Das war Ihr Fragenkomplex, Frau Müller? – Ich habe Frau Wernecke. Haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Das war es von mir. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Wernecke, GKV-SV.

Frau Wernecke: Vielen Dank. Ich habe noch zwei kurze Fragen an die klinischen Sachverständigen zum Patientenkollektiv an sich. Zum einen – Frau Holtkamp hat das, glaube ich, vorhin schon kurz angerissen: Unterscheiden sich die Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL bezüglich des Therapieverlaufs? Ich weiß, folliculäres Lymphom ist sehr selten, aber kann man für die etwas sagen? Gibt es Unterschiede im Ansprechen bezüglich Liso-Cel? Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage wäre: In der Studie TRANSFORM haben wir gesehen, dass nach der Induktionstherapie, ich glaube, 47 Prozent der Patienten eine autologe Stammzelltransplantation bekommen haben. Entspricht das dem Versorgungskontext? Erreicht nur knapp die Hälfte der Patienten eine Remission nach Induktion und kann dann eine Stammzelltransplantation erhalten? Ist das repräsentativ? Das wäre die zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Dreger, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Ich möchte auch hier die zweite Frage zuerst beantworten. Das, was wir im Zeitalter von Rituximab-haltiger, CHOP-basierter Primärtherapie mit Frührezidivpatienten sehen, ist, dass tatsächlich nur 30 bis 40 Prozent auf die platinhaltige Salvage-Therapie ansprechen, dass eine autologe Transplantation möglich und sinnvoll ist. – Die erste Frage ist mir gerade entfallen.

Frau Wernecke: Ob es bezüglich der verschiedenen Histologien Unterschiede im Ansprechen im Verlauf gibt.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Bei den Histologien gibt es nicht so hochauflösende Analysen. Es scheint aber so zu sein, dass zumindest in der dritten Linie, das wissen wir schon besser, vor allem die primär mediastinalen B-Zell-Lymphome besser ansprechen als die anderen großzelligen B-Zell-Lymphome, die sonst noch im Topf sind, also transformierte, indolente, diffus großzellige NOS und HGBCL. Da gibt es Daten aus Deutschland, vor allem aber aus Italien, die noch nicht publiziert sind. Die zeigen, dass sowohl die Krankheitskontrolle, also die Höhe des Plateaus beim EFS, aber auch das Overall Survival bei dieser Entität deutlich, muss man sagen, besser zu sein scheinen als bei den anderen. Aber so richtig wasserdicht ist die Evidenz für diese Fragestellung noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten Anfang des Jahres eine Anfrage von Ihnen dazu, wo eine Expertise angefragt wurde. Da hatten wir ausgeführt, dass die PMBCL eine relativ kleine Gruppe mit primär einer hohen Heilungsrate sind. Die unterscheiden sich deutlich von den DLBCL. Insofern reden wir jetzt über relativ kleine Zahlen. Ich glaube, das erklärt auch die Vorsicht von Herrn Dreger, sich mit diesen kleinen Zahlen zu sehr festzulegen. Es sind doch unterschiedliche Verläufe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ergänzungen von Ihnen, Herr Lenz oder von Herrn Chapuy? – Herr Lenz schüttelt mit dem Kopf. Herrn Chapuy kann ich nicht sehen. Da kommt aber auch nichts. – Frau Wernecke, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Wernecke: Nein, so weit erst einmal. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink, IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich hätte noch eine kurze Frage vermutlich an Frau Böhm. Sie haben mit der Stellungnahme die Subgruppenanalysen zum EFS bzw. zu den Raten zum Scheitern des kurativen Ansatzes vorgelegt. Uns fehlen Informationen, wie Sie bei der Berechnung des Interaktions-p-Wertes auf Basis der relativen Risiken, wie Sie da für die Raten anfallen, vorgegangen sind. Können Sie dazu kurz etwas sagen oder gegebenenfalls die Info nachreichen, wenn Sie es nicht aus dem Stand wissen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Böhm.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Zunächst zur Berechnung: Wir haben die EFS-Ereignisse verwendet, sind bei der Effektschätzung über Cochrane Mental Health gegangen. Inwieweit wir tatsächlich den Q-Test zur Berechnung des Interaktionstests verwendet haben, was eine Möglichkeit wäre, kann ich Ihnen im Moment nicht sagen. Das müsste ich nachliefern.

Frau Nink: Wunderbar. Das wäre hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt habe ich noch die Deutsche Krankenhausgesellschaft, Frau Zaulig.

Frau Zaulig: Guten Tag! Wir haben noch eine Frage an die Kliniker zur Toxizität. Uns interessiert sehr, wie die Kliniker die Toxizität der CAR-T-Zelltherapie im Vergleich zur Hochdosis-Chemotherapie und anschließender Stammzelltransplantation einschätzen, insbesondere bezüglich Dauer und Ausmaß der Lympho- und Neutropenien und der daraus folgenden Infektneigung. An den Daten sieht man, dass es einen Unterschied bei den febrilen Neutropenien gibt. Bei den hämatologischen stammzelltransplantierten Patienten ist bekannt, dass es diverse Risiken gibt, was die Zytomegalie, Virusreaktivierungen und andere Infektionen angeht. Wie sieht es da bei den CAR-T-Zellen aus? Ist das ähnlich, oder gibt es Unterschiede?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe Herrn Professor Dreger. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Dreger (DAG-HSZT): Das lässt sich vielleicht folgendermaßen beantworten: Bei der autologen Transplantation haben wir eine relativ heftige Hochdosistherapie. Das heißt, die Frühphase fühlt sich für den Patienten nicht gut an. Er ist da deutlicher gefährdet als unter der CAR-T-Zelltherapie, die sich vom Ablauf her ähnlich darstellt. Das heißt, wir machen eine sogenannte Konditionierungs- oder Lymphodepletionstherapie. Die ist aber viel weniger toxisch, was Schleimhauttoxizitäten, also auch nicht hämatologische Toxizitäten insgesamt angeht, sodass die Infektgefährdung, die Mucositis, die Lebensqualität in den ersten zwei Wochen bei der autologen Transplantation deutlich schlechter einzuschätzen ist als bei der CAR-T-Zelltherapie.

Die wiederum bringt es bei einem Teil der Patienten mit sich, dass es Probleme gibt, zumindest in den späteren Linien. Wie das in der Zweitlinientherapie ist, ist noch nicht ganz so klar. Was protrahierte Zytopenien, speziell Neutropenien angeht, die sich allerdings in der Regel durch Gabe von G-CSF so gestalten lassen, dass daraus keine größeren Probleme resultieren und letztlich eine ausreichend Neutrophilenzahl gewährleistet werden kann – –

Ein größeres Problem sind wahrscheinlich die T-Zell- und B-Zell-Defizienzen. B-Zell liegt in der Natur der Sache. Das ist das Target, um das es hier geht. Die erholen sich zwar nach Wochen und Monaten eher, aber wir müssen mit einer Hypogammaglobulinämie rechnen, also Antikörper, sprich: erhöhte Infektgefahr, teils von bakteriellen, teils von viralen Erkrankungen. Das T-Zell-System kann auch manchmal länger brauchen, insbesondere wiederum bei stärker vorbehandelten, also bei Dritt- oder späteren Linien behandelten Patienten, bis es sich erholt hat, weshalb auch opportunistische Infektionen viraler Art durchaus vorkommen können. Insgesamt lässt sich das nicht so gut vergleichen, aber es gibt sicher ein Infektrisiko, was zumindest zum entsprechenden Monitoring anders gehen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Dreger. – Herr Professor Lenz dazu, dann Frau Böhm von BMS. Herr Professor Lenz, bitte.

Herr Prof. Dr. Lenz (GLA): Ja, als Ergänzung: Es ist richtig, dass wir B- und T-Zell-Depletion und zum Teil auch Neutropenien haben. Ich glaube, insgesamt ist das aber managebar, händelbar, gerade die B-Depletion. Man muss sagen, wenn wir Rituximab geben, einen Anti-CD20-Antikörper, können wir damit umgehen. Dann haben die Leute für Monate eine B-Zell-Depletion. Das ist nichts, was komplett neu ist, mit dem wir nicht umgehen können. Insofern, glaube ich, sind die Toxizitäten da. Man muss das überwachen, aber das ist insgesamt aus meiner Sicht gut händelbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lenz. – Jetzt die Frage: Frau Böhm, war die Wortmeldung alt oder neu?

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Das war die Antwort auf die Frage von Frau Nink, die noch nicht beantwortet war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar.

Frau Böhm (Bristol-Myers Squibb): Frau Nink, das war die Frage zum p-Wert, Interaktionstest. Den haben wir für das relative Risiko auf der Basis des Q-Tests berechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Nink: Ja, das nehme ich gerne zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Zaulig, haben Sie eine Nachfrage oder ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Zaulig: Danke, das war sehr hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich Ihnen – Frau Land, ich nehme an, Sie machen das – die Möglichkeit, die letzten fast anderthalb Stunden zusammenzufassen.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich würde kurz an meine Kollegin Frau Dr. Möhlenbrink übergeben, die sich noch gemeldet hatte. Das ist wahrscheinlich untergegangen. Wäre das in Ordnung, bevor ich das Abschlussstatement halte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, natürlich.

Frau Dr. Möhlenbrink (Bristol-Myers Squibb): Vielen herzlichen Dank. – Ich wollte noch zum Thema Neutropenie sagen, dass die Nachteile von Liso-Cel in spezifischen UE wie den schweren Lymphopenien oder schweren Neutropenien nicht zu Nachteilen in den schweren Infektionen führten und damit die insgesamt gute Verträglichkeit von Liso-Cel nicht infrage stellen. Bei gleicher Verträglichkeit weist Liso-Cel einen klaren Vorteil in der Wirksamkeit gegenüber der Stammzelltransplantation auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir zur Kenntnis, ohne uns die Aussage zu Eigen zu machen. Das ist der Unterschied. – Jetzt die Zusammenfassung. Frau Land, bitte.

Frau Land (Bristol-Myers Squibb): Ich fasse gerne zusammen, danke schön. Wir bedanken uns für die gute und intensive Diskussion und die Besprechung relevanter Themen. Wir haben über den Endpunkt EFS gesprochen und dass dies ein patientenrelevanter Endpunkt ist. Hierfür zeigte sich in der Studie TRANSFORM bei vergleichbarer Verträglichkeit ein deutlicher Vorteil gegenüber der autologen Stammzelltransplantation. Das Risiko für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes kann durch Liso-Cel um über 60 Prozent, das heißt erheblich, reduziert werden. Wir haben über die Altersstrata gesprochen. Wir sehen hier vermutlich einen Zufallsbefund, da es ein nicht konsistenter Effekt ohne medizinische Rationale ist. Beim Endpunkt EFS liegt kein Subgruppeneffekt vor. Der hier gezeigte erhebliche Vorteil gilt somit für die gesamte Population.

Wir haben auch über den indirekten Vergleich von Liso-Cel gegenüber Axi-Cel gesprochen. Hier zeigten sich bei vergleichbarer Wirksamkeit deutliche Vorteile für Liso-Cel in den Verträglichkeiten, in dem für CAR-T-Zelltherapien charakteristischen UE Zytokin-Freisetzungssyndrom – hier konnte das Risiko um 91 Prozent – und neurologische Toxizität – hier konnte das Risiko um 96 Prozent gesenkt werden. An dieser Stelle möchte ich noch einmal hervorheben, dass die Definition der tatsächlich adäquaten zVT von wirklich besonderer Bedeutung für die AMNOG-Nutzenbewertung dieser innovativen CAR-T-Zelltherapie ist. Wie es die heute anwesenden Kliniker bereits getan haben, möchten auch wir nochmals klarstellen, dass CAR-T-Zelltherapien in diesem Indikationsgebiet den klaren

Therapiestandard darstellen. Für uns ist es hinreichend, Axi-Cel auch vor der Nutzenbewertung durch den G-BA als zVT zu definieren.

Wir müssen derzeit leider die Erfahrung machen, dass eine solche Entscheidung zur zVT sehr weitreichende Konsequenzen haben kann. So wurde bereits in dem initialen AMNOG-Verfahren von Liso-Cel in der dritten Therapielinie ein zVT-Korb definiert, der keineswegs als medizinisch zweckmäßige Alternative für Liso-Cel gewertet werden kann, sondern auch zahlreiche palliative und im Anwendungsgebiet nicht mehr relevante Therapieoptionen umfasst.

Es wird sich nun in den Erstattungsbeitragsverhandlungen auf diese zVT-Auswahl bezogen, was zu Preisangeboten führt, zu denen es schier unmöglich ist, ein innovatives Arzneimittel herzustellen. Verstehen Sie mich nicht falsch, wir setzen alles daran, den Patientinnen und Patienten diese Therapie weiterhin verfügbar machen zu können. Sollen innovative Arzneimittel wie CAR-T-Zelltherapie im deutschen Markt für die Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen, muss sich nach unserer Meinung im Sinne der Patientinnen und Patienten hier etwas ändern. Ich möchte die hier anwesenden Entscheider darum bitten, diese Gesichtspunkte im weiteren Verlauf des Verfahrens noch einmal zu überdenken und zu berücksichtigen. Mir war es wichtig, dies noch einmal hervorzuheben.

Lassen Sie mich abschließen: Für Liso-Cel kann ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für die gesamte Population gegenüber der adäquaten zVT Axi-Cel basierend auf deutlichen Vorteilen in der Verträglichkeit abgeleitet werden. Des Weiteren sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Population gegenüber der autologen Stammzelltransplantation, basierend auf erheblichen Vorteilen im patientenrelevanten Endpunkt EFS. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Land, für diese Zusammenfassung. Danke, dass Sie und Ihre Kolleginnen hier für Fragen und Antworten zur Verfügung gestanden haben. Danke an Herrn Lenz, Herrn Dreger, Herrn Chapuy und Herrn Wörmann dafür, dass Sie uns als klinische Experten Fragen beantwortet haben. Damit können wir diese Anhörung schließen. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Ich schließe diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Tag und bis zum nächsten Mal. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:31 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-050-z Lisocabtagen maraleucel

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Lisocabtagen maraleucel

[zur Behandlung des rezidierten /refraktären DLBCL, HGBL, PMBCL, FL3b; nach einer vorangegangenen Therapielinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Stammzelltransplantation
- Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tafasitamab (Beschluss vom 3. März 2022)
- Polatuzumab Vedotin (Beschluss vom 20. August 2020)
- Pixantron (Beschluss vom 16. Mai 2013)

ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie: Anlage I – CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien (Stand 1.1.2023)

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, Stand 7. Dezember 2022:

- § 4 - Ausgeschlossene Methoden: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die noch nicht mit autologer Stammzelltransplantation behandelt wurden
- Anlage I - Methoden, die für die Versorgung im Krankenhaus erforderlich sind: Allogene Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit aggressiven B-Non-Hodgkin-Lymphomen, die nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und nach Salvage-Therapie ein Ansprechen mindestens im Sinne einer stabilen Erkrankung erreichen.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lisocabtagen maraleucel tbd Breyanzi®	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Lisocabtagen maraleucel ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), high-grade B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalem großzelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL) und folliculärem Lymphom Grad 3b (FL3B), die innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind.
Antineoplastische Mittel	
Bleomycin L01DC01 Generisch	Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter. Bleomycinsulfat wird bei diesen Erkrankungen üblicherweise in Kombination mit anderen Zytostatika verwendet.
Carmustin L01AD01 generisch	Zweittherapie bei Non-Hodgkin-Lymphom Konditionierungsbehandlung vor einer Transplantation autologer hämatopoetischer Stammzellen (SZT) bei malignen hämatologischen Erkrankungen (Morbus Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphom).
Cyclophosphamid L01AA01 Generisch	Cyclophosphamid ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
Cytarabin L01BC01 Generisch	Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen eingesetzt zur: - Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem und hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter Cytarabin wird in Kombination mit anderen Zytostatika in der Hochdosistherapie eingesetzt bei: - - refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen
Doxorubicin L01DB01 Generisch	hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Etoposid L01CB01 Generisch</p>	<p>Etoposid ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.</p>
<p>Ifosfamid L01AA06 generisch</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome: Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidiven Tumoren.</p>
<p>Melphalan L01AA03 Phelinun®</p>	<p>Hochdosiertes PHELINUN, das als Monotherapie oder in Kombination mit anderen zytotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Ganzkörperbestrahlung angewendet wird, wird angewendet bei Behandlung von: - [...] malignen Lymphomen (Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom),</p>
<p>Methotrexat L01BA01 generisch</p>	<p>Non-Hodgkin-Lymphome: - im Erwachsenenalter: Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln</p>
<p>Mitoxantron L01DB07 generisch</p>	<p>Mitoxantron ist indiziert zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms.</p>
<p>Pixantron L01DB11 Pixuvri®</p>	<p>Die Monotherapie mit Pixuvri ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mehrfach rezidierten oder therapierefraktären aggressiven Non-Hodgkin-B-Zell-Lymphomen (NHL). Der Nutzen der Pixantron-Behandlung bei Anwendung als Fünft- und Mehrlinientherapie bei Patienten, die refraktär gegen die vorausgegangene Therapie waren, ist nicht erwiesen.</p>
<p>Trofosfamid L01AA07 generisch</p>	<p>Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Trofosfamid wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.</p>
<p>Vinblastin L01CA01 generisch</p>	<p>Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: - maligne Non-Hodgkin-Lymphome</p>
<p>Vincristin L01CA02 generisch</p>	<p>Vincristin wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Vindesin L01CA03 Generisch	Kombinationschemotherapie: aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (Stadium I oder II)
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 generisch	Onkologie: Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induzierten Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schmerz
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM®	Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen - Autoimmunhämolytische Anämie - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata [...]“
Prednisolon H02AB06 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Prednison H02AB07 generisch	Hämatologie / Onkologie: Non-Hodgkin-Lymphome
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate	
Polatuzumab Vedotin L01XC37 Polivy®	Polivy in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.
Monoklonale Antikörper	
Rituximab L01XC02 MabThera®	Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): <ul style="list-style-type: none"> - MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt. - Eine Rituximab-Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	- Rituximab ist als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.
Tafasitamab L01FX12 Minjuvi®	MINJUVI wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI-Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.
CAR-T-Zellen	
Axicabtagen-Ciloleuceel L01XX70 Yescarta®	Yescarta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist.
Ausschließlich für das FL zugelassene Arzneimittel	
Ibritumomab-Tiuxetan V10XX02 Zevalin®	[90Y]-radiomarkiertes Zevalin ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem nach einer Behandlung mit Rituximab rezidivierenden oder refraktären CD20-positiven follikulären Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) vom B-Zell-Typ.
Interferon alfa-2a L03AB05 Roferon®-A	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
Interferon alfa-2b L03AB05 IntronA®	Follikuläre Lymphome: Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-050-z (Lisocabtagen maraleucel)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. April 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	45
Referenzen	49

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse event/s
(A)SCT	(autologous) stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAR	Chimeric antigen receptor
CR	Complete response
CRS	Cytokine release syndrome
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EFS	Event-free survival
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB	Germinal centre B-cell
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HGBL	High-grade B-cell lymphoma
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LBCL	Large B-cell lymphoma
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
NOS	Not otherwise specified
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PMB(C)L	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
RR	Relatives Risiko
r/r	relapsed / refractory
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SOC	Standard of care
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des rezidierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), hochmalignen B-Zell-Lymphoms (HGBL), des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL) und des follikulären Lymphoms Grad 3B (FL3B).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation m *diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom (PMBCL), follikuläres Lymphom und T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B-Zell-Lymphom (THRBCL)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.01.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 1101 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt zehn Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ernst M et al., 2021 [2].

Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.

Fragestellung

To assess the benefits and harms of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory (r/r) DLBCL.

Methodik

Population:

- individuals with a confirmed diagnosis of DLBCL
- We considered individuals with r/r DLBCL.

Intervention/Komparator:

- CAR T-cell therapy versus control treatment, for example, standard treatment (e.g. chemotherapy, high-dose chemotherapy, monoclonal antibodies, autologous stem-cell transplantation and allogenic stem-cell transplantation). Co-interventions would have been required to be comparable between intervention groups.
- CAR T-cell therapy combined with other drugs versus standard treatment.

Endpunkte:

- Overall survival, Quality of life, Treatment-related mortality, adverse events (AEs), Progression-free survival (PFS), Response to treatment

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE and EMBASE until September 11th, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 eligible uncontrolled studies evaluating a single or multiple arms of CAR T-cell therapies.
- 38 ongoing studies, including three RCTs.
- Ten studies are awaiting classification due to completion with no retrievable results data or insufficient data to justify inclusion.

Charakteristika der Population:

- The mean number of participants enrolled, treated with CAR T-cell therapy and evaluated in the included studies were 79 (range 12 to 344; data unavailable for two

studies), 61 (range 12 to 294; data unavailable for one study) and 52 (range 11 to 256), respectively.

- Most studies included people with r/r DLBCL among people with other haematological B-cell malignancies. Participants had received at least a median of three prior treatment lines (data unavailable for four studies), 5% to 50% had undergone ASCT (data unavailable for five studies) and, except for two studies, 3% to 18% had undergone allogeneic stem-cell transplantation (data unavailable for eight studies).

Qualität der Studien:

- The overall risk of bias was high for all studies, in particular, due to incomplete follow-up and the absence of blinding. None of the included studies had a control group so that no adequate comparative effect measures could be calculated. The duration of follow-up varied substantially between studies, in particular, for harms. Our certainty in the evidence is very low for all outcomes.

Studienergebnisse:

- Overall survival was reported by eight studies (567 participants). Four studies reported survival rates at 12 months which ranged between 48% and 59%, and one study reported an overall survival rate of 50.5% at 24 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on overall survival.
- Two studies including 294 participants at baseline and 59 participants at the longest follow-up (12 months or 18 months) described improvements of quality of life measured with the EuroQol 5-Dimension 5-Level visual analogue scale (EQ-5D-5L VAS) or Function Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on quality of life.
- None of the studies reported treatment-related mortality.
- Five studies (550 participants) reported the occurrence of adverse events among participants, ranging between 99% and 100% for any grade adverse events and 68% to 98% for adverse events grade ≥ 3 . In three studies (253 participants), 56% to 68% of participants experienced serious adverse events, while in one study (28 participants), no serious adverse events occurred. CAR T-cell therapy may increase the risk of adverse events and serious adverse events but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- The occurrence of cytokine release syndrome (CRS) was reported in 11 studies (675 participants) under use of various grading criteria. Five studies reported between 42% and 100% of participants experiencing CRS according to criteria described in Lee 2014. CAR T-cell therapy may increase the risk of CRS but the evidence is very uncertain about the exact risk.
- Nine studies (575 participants) reported results on PFS, disease-free survival or relapse-free survival. Twelve-month PFS rates were reported by four studies and ranged between 44% and 75%. In one study, relapse-free survival remained at a rate of 64% at both 12 and 18 months. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on progression free survival.
- Thirteen studies (620 participants) provided data on complete response rates. At six months, three studies reported complete response rates between 40% and 45%. The evidence is very uncertain about the effect of CAR T-cell therapy on complete response rates.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The available evidence on the benefits and harms of CAR T-cell therapy for people with r/r DLBCL is limited, mainly because of the absence of comparative clinical trials. The results we present should be regarded in light of this limitation and conclusions should be drawn very carefully. Due to the uncertainty in the current evidence, a large number of ongoing investigations and a risk of substantial and potentially life-threatening complications requiring supplementary treatment, it is critical to continue evaluating the evidence on this new therapy.

3.2 Systematische Reviews

Shargian L et al., 2022 [8].

Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of the present study was to compile all evidence and compare the efficacy and safety of CAR-T therapy versus high-dose chemotherapy followed by ASCT as second-line treatment for R/R large B-cell lymphoma (LBCL).

Methodik

Population:

- Patients with R/R LBCL.

Intervention:

- anti-CD19 CAR-T Therapy

Komparator:

- high-dose salvage chemotherapy followed by ASCT (standard of care, SOC)

Endpunkte:

- Primary outcomes included both event-free survival (EFS) and overall survival (OS). Secondary outcomes included overall response rate (ORR), complete response (CR) rate, progression-free survival (PFS) and safety. OS was defined as the time from randomisation to death from any cause.

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed until February 2022, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), published in The Cochrane Library, until January 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane`s risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Overall, only three trials fulfilled the inclusion criteria.

Charakteristika der Population:

- Our analysis included 865 patients

TABLE 1 Characteristics of trials

	ZUMA-7 Locke et al. ¹⁵ 2021	BELINDA Bishop et al. ¹⁶ 2021	TRANSFORM Kamdar et al. ¹⁴ 2021
Autologous Anti-CD19 CAR	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
Co-stimulatory domain	CD28	4-1BB	4-1BB
T-cell selection	No	No	CD4:CD8
Inclusion criteria	RD and relapse <1 year LBCL	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Hx of CNS	RD and relapse <1 year LBCL PMBL FL3B Sec. CNS lymphoma
Randomisation	1:1	1:1	1:1
Randomisation stratification	sAAIPI RD vs. relapsed disease.	sAAIPI RD and relapse <6 months vs. relapse 6–12 months. US vs. non-US	sAAIPI RD and relapse <3 months vs. relapse 3–12 months.
Primary outcome	EFS	EFS	EFS
Definition of EFS	Time from randomisation to death or PD, or failure to achieve CR or PR by day 150 or start of new anti-neoplastic therapy.	Time from randomisation to SD or PD at or after the week 12 assessment or death at any time.	Time from randomisation to death or PD or failure to achieve CR or PR by 9 weeks or start of new anti-neoplastic therapy.
Date of initial response assessment	Day 50 and 100	Weeks 6 and 12	Weeks 9 and 18
<i>CAR-T therapy arm</i>			
Bridging chemotherapy	No (only steroids)	Allowed (switching allowed)	Allowed
Lymphodepletion	Flu 30/Cy500mg/m ² X3d	Flu 25/Cy250mg/m ² X3d	Flu 30/Cy300mg/m ² X3d
Cell dose	2 × 10 ⁶ cell/kg	0.6–6 × 10 ⁸ cells Median 2.9 × 10 ⁸	1 × 10 ⁸ cells
<i>SOC arm</i>			
Salvage regimen	ICE DHAP GDP ESHAP	ICE DHAP GDP GEMOX	ICE DHAP GDP
Cycle number	2–3	2 (Switching allowed)	3

Abbreviations: DHAP, dexamethasone-cytarabine-cisplatin; ESHAP, etoposide-methylprednisolone-cytarabine-cisplatin; FL3B, follicular lymphoma grade 3B; GDP, gemcitabine-dexamethasone-cisplatin; GEMOX, gemcitabine-oxaliplatin; ICE, ifosfamide-carboplatin-etoposide; PD, progressive disease; PMBL, primary mediastinal B cell lymphoma; RD, refractory disease; sAAIPI, second-line age-adjusted International Prognostic Index; US, United States.

Qualität der Studien:

- The ZUMA-7 and BELINDA trials were judged as low risk of selection bias in terms of randomisation generation and allocation concealment. In the TRANSFORM trial, which was published as an abstract, methods of allocation concealment and generation were not reported. Blinding of patients and personnel was not done in all trials. All trials were judged as low risk of attrition bias, and at low risk of selective outcome reporting bias as clinically important outcomes including OS were well addressed.

Studienergebnisse:

- OS:

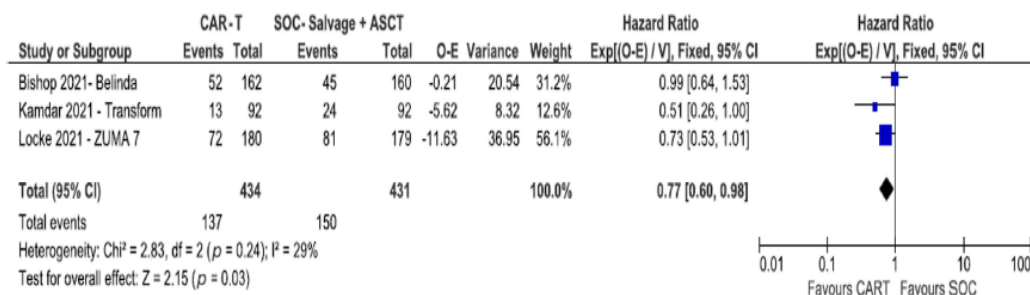


FIGURE 2 Overall survival

- EFS:

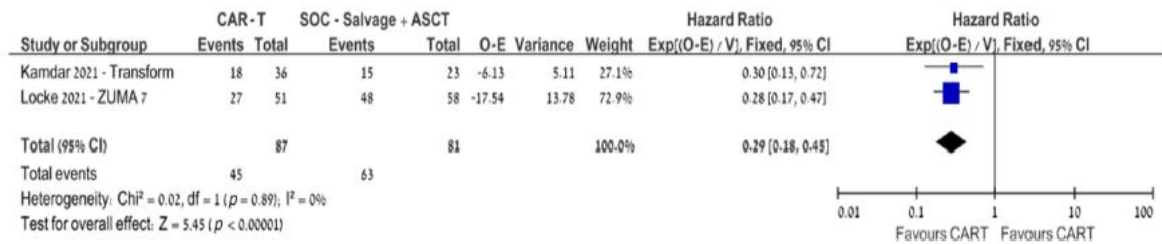


FIGURE 3 Event-free survival

- The advantage in terms of EFS with CAR-T therapy remained consistent across subgroup analyses among patients with High-grade B-cell lymphoma (HGBL) (HR 0.57, 95% CI 0.38–0.87; $I^2 = 22\%$, 179 patients, three trials) and Germinal centre B-cell (GCB) cell of origin (HR 0.47, 95% CI 0.36–0.62; $I^2 = 59\%$, 402 patients, three trials).
- among non-GCB patients, the EFS advantage was not statistically significant (HR 0.87, 95% CI 0.58–1.32; $I^2 = 80\%$, 170 patients, three trials)
- Subgroup analysis of EFS among patients aged >65 years also favoured CAR-T therapy over SOC (HR 0.29, 95% CI 0.18–0.45; $I^2 = 0\%$, 168 patients, two trials).
- Safety:

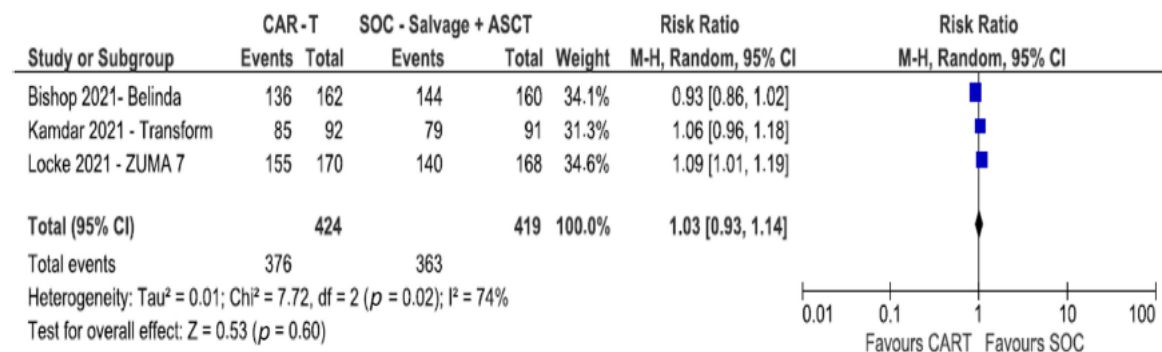


FIGURE 4 Rate of serious adverse events

- Regarding haematological toxicity, there was an increased risk of Grade III–IV neutropenia among CAR-T therapy patients, 257/424 (61%) in the CAR-T therapy arm versus 178/419 (42%) in the SOC arm (RR 1.41, 95% CI 1.06–1.90; $I^2 = 79\%$, REM, three trials).
- However, the risk of febrile neutropenia, was decreased among CAR-T therapy patients compared to the SOC arm, 40/424 (9%) versus 110/419 (26%) (RR 0.33, 95% CI 0.13–0.88; $I^2 = 85\%$, REM, three trials).
- Also, the risk of Grade III–IV thrombocytopenia was significantly decreased in the CAR-T therapy arm versus the SOC arm, 122/424 (29%) versus 229/419 (55%) (RR 0.52, 95% CI 0.28–0.95; $I^2 = 92\%$, REM, three trials).
- There was no difference in the risk of Grade III-IV anaemia between the two arms

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, treatment of patients with LBCL refractory or relapsing early after front-line therapy has been considered an unmet need for the last several decades. Pooled analysis of three pioneering trials demonstrated that CAR-T therapy has significantly superior outcomes compared to the SOC. This analysis demonstrates that early administration of

CAR-T therapy provides a statistically significant survival advantage. Nevertheless, results are quite preliminary. Longer follow-up and future trials designed to compare CAR-T therapy with and without bridging to ASCT are needed to confirm these results and determine the optimal sequencing of CAR-T therapy in the management of R/R LBCL.

Kommentare zum Review

Several limitations of our analysis merit consideration. The main limitation lies in the fact that CAR-T therapy is an innovative treatment, researched in randomised studies only in the last 2 years with preliminary results only recently published. We therefore have a very small number of studies, one of which has only been published as an abstract. The median follow-up time, ranging between 6 and 24 months, is much too short and impairs our ability to draw strict conclusions. Another important limitation is the variability in the design of the studies, translating into high heterogeneity between the studies, especially between the BELINDA trial and the other two trials. Even though there are many similarities between the trials, still there are two major differences: first, the definition of EFS in each of the trials.

Es liegt ein weiter SR zu ähnlicher Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor: Ying Z et al., 2022 [10].

Thuresson, PO et al., 2020 [9].

A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large b cell lymphoma

Fragestellung

The aim of our clinical systematic literature review (SLR) was to identify current clinical evidence on pharmacologic options for the specific population of patients with R/R DLBCL who were ineligible for, or relapsed following stem cell transplantation (SCT). A secondary objective was to assess the feasibility of conducting an indirect treatment comparison (ITC) or network meta-analysis (NMA) to evaluate the relative efficacy and safety of pola-BR versus other relevant treatments for R/R DLBCL.

Methodik

Population:

- adults with R/R DLBCL who are receiving second or third-line (or beyond) therapy and are ineligible for, or relapse following, SCT

Intervention/Komparator:

- licensed or investigational treatments as second- or later-line therapy were included

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS), complete response (CR), overall response rate (ORR), safety

Recherche/Suchzeitraum:

- Electronic databases (Embase, MEDLINE, and The Cochrane Library) were searched for relevant English-language publications on 10 June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- A quality assessment of included RCTs and observational studies was performed using the Cochrane Collaboration tool and the Downs and Black checklist.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N = 20 studies, including seven RCTs [11, 17–22] and 13 prospective, observational or single-arm trials [9, 23–34].

Charakteristika der Population:

Table 1 Outcomes for each of the interventions covered by the 19 included studies identified by the systematic literature review

Intervention	No. studies	ORR, %	CR %	Median PFS, months	Median OS, months	EFS, %	Median DOR, months	References
Axicabtagene ciloleucel	1	82	58	7.3 ^h	NR		8.1	[27]
BR	2	46–63	15–37	3.6–6.7	NR [30]		17.3	[28, 32]
GDP	1 ^a	63 (vs 55)	29 (vs 38)	17.1 (vs 6.0) ⁱ	17.0 (vs 7.0)	19.6 (vs 11.1) ^j		[17]
Gemcitabine + vinorelbine	1	50	14		12.9			[29]
ESHAP	1 ^b	62 (vs 60)	37 (vs 36)					[18]
Inotuzumab ozogamicin + R	1 ^c	41 (vs 44)	13 (vs 13)	3.7 (vs 3.5)	9.5 (vs 9.5)			[20]
Lenalidomide	4 ^d	19–28	7–12	13.6 (vs 7.9) weeks	7.1		10.6	[9, 19, 24, 33]
Lenalidomide + R	1	35	35		NR		16.5	[34]
Pixantrone	1 ^e	37 (vs 14)	11 (vs 0)	5.3 (vs 2.6)	10.2 (vs 7.6)			[19, 35]
Pixantrone + R	1 ^f	62 (vs 44)	36 (vs 22)	7.3 (vs 6.3)	13.3 (vs 19.6)			[22]
Pola-BR	1 ^g	48.0 (vs 18)	42.5 (vs 15)	7.6 (vs 2.0)	12.4 (vs 4.7)	31.6 (vs 5.3) ^k	10.3 (vs 4.1)	[11]
R-GemOx	3	44–73	34–73	5.0–NR	5.7–11.0			[23, 25, 26]
Tisagenlecleucel	2	50–54	40–43	2.9–3.2	11.1–22.2		NR	[30, 31]

BR, bendamustine plus rituximab; CR, complete response; DOR, duration of response; EFS, event-free survival; ESHAP, etoposide, methylprednisolone, cytosine arabinoside, platinum; GDP, gemcitabine, dexamethasone, cisplatin; GemOx, gemcitabine, oxaliplatin; NR, not reached; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; pola, polatuzumab vedotin; R, rituximab

^a In this trial, GDP was compared with ESHAP

^b In this trial, ESHAP was compared with R-ESHAP

^c In this trial, inotuzumab ozogamicin plus rituximab was compared with the investigator's choice of treatment (inotuzumab ozogamicin plus rituximab)

^d In this trial, lenalidomide was compared with the investigator's choice of treatment (gemcitabine, rituximab, etoposide, or oxaliplatin)

^e In this trial, pixantrone was compared with the investigator's choice of treatment (vinorelbine, oxaliplatin, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone, or gemcitabine)

^f In this trial, pixantrone plus rituximab was compared with gemcitabine plus rituximab

^g In this trial, pola-BR was compared with BR

^h Independent review committee-assessed

ⁱ Digitized estimate from the Kaplan-Meier curve

^j Three-year EFS rate shown

^k One-year EFS rates shown

Qualität der Studien:

- Among the seven included RCTs, the studies by Sehn et al. [11] and Pettengell et al. [21] appeared to have the lowest risk for bias.

Studienergebnisse:

- Endpoint definitions varied between studies limiting potential comparisons. The International Working Group (IWG) 1999–NHL guidelines were the most commonly used criteria to define CR.
- Eleven studies reported median overall survival (OS) [11, 19–22, 25, 26, 29–32] with estimates ranging 5.0–22.2 months (Table 1; in two studies, median OS was not reached). An improvement in median OS was observed with the addition of pola to BR [HR 0.42 (95% CI 0.24–0.75)] [11]. Similarly, median OS for pixantrone was higher than the investigator's choice comparator [HR 0.79 (95% CI 0.53–1.18)]; however, the difference was not statistically significant [21]. In the PIX-306 trial, median OS was lower with pixantrone + rituximab than with gemcitabine + rituximab [22].

- Median OS for R-GemOx ranged from 9.1 [25] to 11.0 months [26], and median OS with tisagenlecleucel ranged from 11.1 [30] to 22.2 months [31]. In addition, three studies reported 1-year OS rates [11, 25, 30]. The OS rate at 1 year was 52% with pola-BR (vs. 24% with BR alone) [11], 48% with tisagenlecleucel [30], and 41% with R-GemOx [25].
- Safety: There was some variation in the safety results presented in the studies; therefore, direct comparisons were not feasible. Rates of anycause adverse events (AEs) were similar with pola-BR vs. BR alone (100% vs. 97.4%) [11]. The most common Grade 3/5 AEs that were higher with addition of pola to BR were cytopenias, febrile neutropenia, and infections [11]. Grade 3/4 AEs occurring in >5% of patients treated with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin were anemia and leukopenia [17].
- Similarly, common Grade 3/4 AEs with R-GemOx were neutropenia (43%), peripheral neuropathy (7%), and thrombocytopenia (43%) [25].

Network-Building Analysis:

- It was not possible to construct a connected network of evidence using data from either RCTs or the broader post-hoc study inclusion. Because of this, conducting an NMA was deemed unfeasible.

Anmerkung/Fazit der Autoren

These findings highlight the paucity of published RCTs to establish the comparative efficacy of treatments for R/R DLBCL, and demonstrate a fragmented treatment landscape and lack of standard of care in this setting.

Referenzen:

11. Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Polatuzumab vedotin (pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): updated results of a phase (Ph) Ib/II study. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):1683.
17. Aribi M, Mesli N, Remla N, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. *J Cancer Res Ther*. 2010;6(1):41–6.
18. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, et al. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010;10(2):125–8.
21. Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br J Haematol*. 2016;174(5):692–9.
22. Salles GA, Jurczak W, Andorsky DJ, et al. Results of a Phase 3 randomised multicenter study comparing pixantrone + rituximab with gemcitabine + rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):4189

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [6,7].

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Das primäre Ziel dieser S3-Leitlinie ist es, die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma) und verwandten Entitäten zu standardisieren und zu

optimieren, um sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv ein individuell adaptiertes, qualitätsgesichertes Therapiekonzept zu gewährleisten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Gültig bis: 30.10.2027

Recherche/Suchzeitraum:

- Vom 10.06.2012 bis zum 10.06.2022.
- Am 09.06.2020 fand eine Suche nach relevanten Leitlinien statt. Es wurde jeweils mit den Suchbegriffen „aggressiv“, „diffus“, „DLBCL“, „Lymphom“ und „Hodgkin“ in der Datenbank des Guideline International Networks (www.g-i-n.net, GIN) sowie systematisch in Medline nach relevanten Leitlinien gesucht
- Zusätzlich zu eigenen systematischen Recherchen wurde auf der Website des IQWiG/G-BA mit den Suchbegriffen „DLBCL“ und „Lymphom“ nach Dossierbewertungen gesucht, die sich auf die Behandlung von Patient*innen mit einem DLBCL beziehen.

LoE/GoR

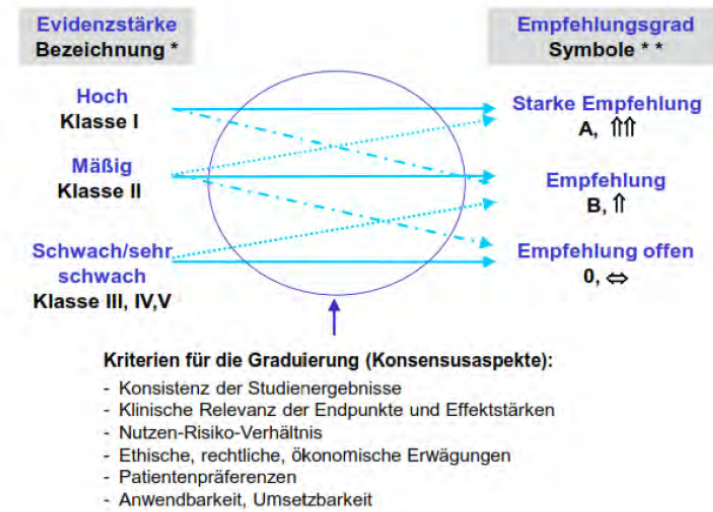
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Tabelle 4: Vertrauen in den Evidenzkörper gemäß GRADE

Qualität der Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Qualität	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Qualität	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Qualität	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Qualität	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Abbildung 1: Schema zur Darstellung der kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades



*: blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;

** : Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Die Empfehlungen wurden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).

Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [77]

Empfehlungen

7. Besondere Subgruppen

7.1. Erstlinientherapie genetisch definierter Subgruppen inklusive des High-grade B-Zell Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (klinisch oft double-hit lymphoma)

7.1	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen mit einer in diesem Kapitel thematisierten Entität geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.	
	Starker Konsens	
7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Restbefunde im PET/CT sollen analog DLBCL, NOS konsolidierend bestrahlt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[257] ⊕⊕⊕⊕: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊕: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

7.3	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Die Therapie des DLBCL, NOS sollte außerhalb von klinischen Studien nicht von genetisch definierten Subgruppen abhängig gemacht werden.	
	Starker Konsens	
7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Double Expressor DLBCL stellen eine morphologische Subgruppe von DLBCL, NOS dar und sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	
7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	DLBCL mit alleiniger <i>MYC</i> Translokation sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Konsens	
7.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Außerhalb von klinischen Studien sollen DLBCL/high-grade B-Zell Lymphome mit <i>MYC</i> Translokation und <i>BCL2</i> und/oder <i>BCL6</i> Translokation analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

7.3. Primär mediastinales B-Zell Lymphom

7.3.3.2. Therapie im Rezidiv/Refraktärität

7.14	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL, bei denen ein Rezidiv nach Abschluss der Erstlinientherapie auftritt und die sich für eine HDCT eignen, sollten mit einer platinhaltigen Salvagetherapie und Rituximab (z.B. R-DHAP/Ox, R-ICE, R-GDP) und bei Erreichen mindestens einer partiellen metabolischen Remission nachfolgender Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation behandelt werden.	
	Starker Konsens	
7.15	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL und refraktärem Verlauf unter der Erstlinientherapie sollten mit Checkpoint-Inhibitoren mit oder ohne Brentuximab vedotin behandelt werden. CAVE: off-label use (Kostenübernahme nicht gesichert)	
	Starker Konsens	
7.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL und refraktärer oder rezidivierter Erkrankung nach zwei systemischen Vortherapien sollten mit einer anti-CD19 CAR T-Zelltherapie behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie gibt es nur eine geringe Anzahl an primär refraktären oder rezidivierten Patient*innen, was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Um eine möglichst effektive Behandlung zu erreichen, ist eine Behandlung an hämato-onkologischen Zentren und wenn möglich ein Einschluss in Studien zu empfehlen. Die Behandlung außerhalb klinischer Studien ähnelt der des r/r DLBCL mit einigen Modifikationen.

Patient*innen, bei denen ein Rezidiv nach einer initial chemosensitiven Erkrankung auftritt, werden analog dem langjährigen Standard bei r/r DLBCL mit einer nicht-kreuzresistenten **platinhaltigen Salvagetherapie (R-DHAP, R-GDP oder R-ICE)** behandelt. Bei Patient*innen, die auf die Salvage-Immunchemotherapie ansprechen, folgt eine konsolidierende **autologe Stammzelltransplantation (SZT)**[400], [401]. Die Datenlage zur allogenen SZT nach oder anstelle einer autologen SZT wird kontrovers diskutiert. Bei 28 Patient*innen, von denen 20 vorher autolog transplantiert wurden, lag das 2-Jahres-Gesamtüberleben bei 45 %, jedoch verstarben alle Patient*innen, die zum Zeitpunkt der allogenen SZT refraktär waren [402]. In einer japanischen Kohorte hingegen konnte auch bei 6/15 refraktären Patient*innen eine CR erreicht werden [403], sodass zur Klärung des Nutzens einer allogenen SZT in der refraktären Population noch weitere Studien nötig sind. Durch die unten aufgeführten molekular informierten Therapien ist die allogene SZT in ihrer Bedeutung derzeit als nachrangig zu bewerten.

Von einer initial chemosensitiven Erkrankung sind primär refraktäre Patient*innen abzugrenzen, die frühzeitig biologisch informierten Therapiekonzepten zugeführt werden, wie beispielsweise einer CAR T-Zelltherapie oder einer Checkpoint-Blockade.

Durch ein besseres molekulares Verständnis der Vulnerabilitäten für **Checkpointinhibitoren** im PMBL [374], [404], [405] stellt beispielsweise die PD-1 Blockade eine sehr attraktive Option mit sehr guter und lang andauernder Remission in der Zweitlinie bei refraktärem PMBL dar und sollte evaluiert werden. Eine Zulassung für **Pembrolizumab** in dieser Indikation besteht jedoch derzeit nur in der Schweiz und den USA. Tiefe und Ansprechdauer von **Nivolumab** in dieser Indikation konnte durch gleichzeitige Gabe mit **Brentuximab Vedotin** verbessert werden [406], steht derzeit aber noch nicht außerhalb von Studien zur Verfügung. Eine Beantragung bei der Krankenkasse sollte vor Gabe erfolgen.

In den Zulassungsstudien der **CAR T-Zelltherapien** wurden PMBL Patient*innen in Phase I und II Studien inkludiert [407], [408], [409], und stellen somit in der Refraktärität nach zwei Vortherapien eine

zugelassene Behandlungsindikation in der Drittlinie dar. Obwohl in der ZUMA7 Studie in der Zweitlinie keine PMBLs eingeschlossen waren, diese jedoch in der ZUMA1 Studie in der Drittlinie sehr effizient waren, sollten primär refraktären PMBLs analog der DLBCL Zweitlinie eine CAR T-Zelltherapie bereits in der Zweitlinie angeboten werden. Eine individuelle Kostenerstattungsanfrage sollte bei fehlender Zulassung erfolgen.

Referenzen:

400. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, Izutsu K, Tomita A, Maeda Y, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J.* 2015;5:e372. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26636287/>
401. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49:1329-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18604722/>
407. Abramson J, Palomba M, Gordon L, Lunning M, Wang M, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet.* 2020;396:839-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32888407/>
408. Neelapu S, Locke F, Bartlett N, Lekakis L, Miklos D, Jacobson C, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226797/>
409. Kochenderfer J, Dudley M, Kassim S, Somerville R, Carpenter R, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015;33:540-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25154820/>

7.17	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen mit PMBL, die in ihrer Erstlinie noch keine Bestrahlung erhalten haben, sollten bei lokalisierendem Rezidiv eine zusätzliche Bestrahlung erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Bei Patient*innen mit lokalem Rezidiv/Refraktarität, die in der Erstlinie nicht bestrahlt wurden, erfolgt eine Bestrahlung. Dabei wird eine Bestrahlung erst nach erfolgter Hochdosischemotherapie aufgrund der Pneumonitisgefahr favorisiert [410].

Referenzen:

410. Pinnix C, Smith G, Milgrom S, Osborne E, Reddy J, Akhtari M, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:175-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25863764/>

7.3.4. Therapie des (mediastinalen) Grauzonen Lymphoms

7.18	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei Patient*innen mit Erstdiagnose und/oder Rezidiv eines Grauzonenlymphom sollten alle Therapieoptionen, die sich durch die verschiedenen Anteile ergeben, in die Therapieentscheidung (idealerweise im Tumorboard) einbezogen werden.	
	Starker Konsens	

7.4.7. Follikuläres Lymphom Grad 3B und primär transformierte folliculäre Lymphome

7.4.7.3. Therapie

7.46	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit einem folliculären Lymphom Grad 3B sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203] , [204] , [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Patient*innen mit einem folliculären Lymphom Grad 3B sollen wie Patient*innen mit einem de novo DLBCL behandelt werden. Vor dem regelhaften Einsatz von Rituximab hatten Patient*innen mit folliculärem Lymphom Grad 3B, die als Erstlinientherapie ein Anthrazyklin erhielten, in einer kleinen retrospektiven Analyse ein signifikant längeres Überleben als Patient*innen, bei denen kein Anthrazyklin eingesetzt worden war [502]. In einer post-hoc Analyse mehrerer Studien zeigten die wenigen untersuchten Patient*innen mit folliculärem Lymphom Grad 3B nach einer Therapie mit R-CHOP ein 5 Jahres progressionsfreies Überleben von ca. 70 %, bei allerdings sehr kleiner Fallzahl in dieser Studie [508].

Referenzen:

113. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648042/> 203. Habermann T, Weller E, Morrison V, Gascoyne R, Cassileth P, Cohn J, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3121-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754935/> 204. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-985 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116:2040-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20548096/>

Es gibt in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem folliculären Lymphom“ von 2020 [3]. eine identische Empfehlung zur Behandlung des folliculären Lymphoms Grad 3B.

7.47	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Patient*innen, bei denen bei Erstdiagnose des follikulären Lymphoms gleichzeitig ein diffuses großzelliges B Zell Lymphom diagnostiziert wird (primär transformiertes follikuläres Lymphom bzw. sekundär simultanes DLBCL), sollen analog DLBCL, NOS behandelt werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊕⊖	[203], [204], [113] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Frühere Studien zeigten eine deutlich schlechtere Prognose für Patient*innen mit transformierten follikulären Lymphomen mit einem medianen Gesamtüberleben zwischen 1 bis 2 Jahren [507]. Durch den Einsatz von Rituximab hat sich die Prognose deutlich verbessert. In der Studie von Link et al lag das 5-Jahres-Überleben nach Rituximab-haltiger Chemotherapie bei über 70% [503]. Insbesondere für Patient*innen mit primärer Transformation und Patient*innen mit vorbekannten follikulären Lymphomen ohne Vortherapie wird eine Therapie mit R-CHOP als Standard empfohlen. In verschiedenen Kohortenstudien hatten Patient*innen mit einer primären Transformation nach einer Therapie mit R-CHOP kein signifikant schlechteres Therapieansprechen und Überlebenszeiten als Patient*innen mit de novo DLBCL [513], [514], [504]. Die Frage des Stellenwertes einer konsolidierenden Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation für Patient*innen mit transformierten follikulären Lymphomen bei Erstdiagnose ist nicht abschließend geklärt, insbesondere da die meisten Studien nur eine kleine Fallzahl aufweisen und zudem meist Patient*innen mit vorbehandeltem follikulärem Lymphom und somit sekundärer Transformation beinhalteten. Ban-Hoefen et al. (NCCN database) zeigten einen Vorteil für die konsolidierende autoSZT in der Rituximab Ära. Das 2-Jahres OS betrug 74% für Patient*innen nach autoSZT, und 59% für Patient*innen, welche ausschließlich mit Chemo-Immuntherapie behandelt wurden. Patient*innen, die keine Vortherapie des follikulären Lymphoms aufwiesen zeigten in dieser Gruppe ein besseres Gesamtüberleben. Eine konsolidierende Hochdosistherapie lässt sich geeigneten Patient*innen anbieten.

Empfehlungen Rezidivtherapie

8.3. Zweitlinientherapie rezidivierter oder primär progredienter Erkrankung

8.5	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Vor Therapiebeginn soll für Patient*innen der Zweitlinientherapie geprüft werden, ob eine Behandlung in einer klinischen Studie erfolgen kann.	
	Starker Konsens	

8.3.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen

Standardtherapie für Patient*innen, die sich für eine Transplantation eignen, war bisher (2021) eine Platin-basierte Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation. Diese Standardtherapie wurde durch die CAR T-Zelltherapie in drei randomisierten Studien herausgefordert (Belinda NCT03570892, Transform NCT03575351, ZUMA-7 NCT03391466), deren Ergebnisse 12/2021 erstmals präsentiert wurden. Einschlusskriterium für diese Studien war eine Hochrisiko-Konstellation, die durch die Zeit bis zum Rezidiv/Progress definiert wurde. Daher ist nun bei der Indikationsstellung in der Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen zwischen primär

progredienten/früh rezidierten (< 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, Hochrisiko) und spät rezidierten Patient*innen (> 1 Jahr nach Abschluss der Primärtherapie, nicht Hochrisiko) zu unterscheiden.

8.3.1.1. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit frühem Rezidiv in kurativer Intention

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten. CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand 10/2022).	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[551] , [552] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Der bisherige Standard in dieser Situation war eine Platin-basierte Induktions-Chemotherapie, die bei Ansprechen (PR oder CR) mittels einer HDCT und autoPBSCT konsolidiert wurde. Dieser Standard wurde in drei prospektiv randomisierten Studien von drei verschiedenen CAR T-Zelltherapien herausgefordert. Alle Studien wurden in einer Hochrisikopopulation von Patient*innen mit primärem Progress oder frühem Rezidiv durchgeführt (Tisagenlecleucel, NCT03570892, BELINDA Studie; Axicabtagen Ciloleucel, NCT03391466, ZUMA-7 Studie, Lisocabtagen Maraleucel, NCT0357535, TRANSFORM Studie). Ausreichende Nachbeobachtung für eine gute Beurteilung von Überlebensparametern bieten Stand Q1/2022 die BELINDA und die ZUMA-7 Studie. Die Belinda Studie hat ein negatives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS [553]. Die ZUMA-7 Studie hat ein positives Ergebnis für den primären Endpunkt EFS, in den neben dem PFS (also Progress, Rezidiv oder Tod) noch der Start einer neuen Therapielinie als Ereignis gewertet wurde [551].

Der Standardarm bestand aus einer Platin-haltigen Induktion gefolgt von HDCT und autoPBSCT. Ein cross-over war in der Studie nicht vorgesehen. Bis zum 18.3.21 waren insgesamt 359 Patient*innen eingeschlossen worden. Das mediane Alter betrug 59 Jahre (Spanne 21-81 Jahre; 30 % ≥65 Jahre). Insgesamt hatten 74 % der Patient*innen eine primär refraktäre Erkrankung und 46 % hatten einen hohen SAAIPI (2-3). Von 180 Patient*innen, die in den **axi-cel Arm** randomisiert wurden, wurden 170 (94%) infundiert; von 179 Patient*innen, die in den Standardarm (SOC) randomisiert wurden, erreichten 64 (36%) eine HDCT mit autoSZT nach Zweitlinien-Induktionstherapie. Der primäre Endpunkt des ereignisfreien Überlebens (EFS) wurde erreicht (HR: 0,398; P<.0001). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten war das mediane EFS mit axi-cel im Vergleich zu SOC signifikant länger (8,3 Monate [95 % KI: 4,5-15,8] bzw. 2 Monate [95 % KI: 1,6-2,8]), und die Kaplan-Meier-Schätzungen der 24-Monats-EFS-Raten waren mit axi-cel signifikant höher (41 % gegenüber 16 %). Bei den randomisierten Patient*innen waren die ORR- und CR-Raten mit axi-cel höher als mit SOC (ORR: 83% vs. 50%, Odds Ratio: 5,31 [95%-KI: 3,1-8,9; P<.0001]; CR: 65% vs. 32%). Das mediane OS, das als vorgeplante Zwischenanalyse ausgewertet wurde, sprach für axi-cel gegenüber SOC, obwohl es keine statistische Signifikanz erreichte (nicht erreicht bzw. 35,1 Monate; HR: 0,730; P=.027). Im SOC-Arm erhielten 100 (56 %) eine kommerziell erhältliche oder eine CAR T-Zelltherapie außerhalb des Protokolls als Folgetherapie. Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 traten bei 155 (91%) und 140 (83%) Patient*innen auf, und therapiebedingte Todesfälle traten bei 1 bzw. 2 Patient*innen im axi-cel- bzw. SOC-Arm auf. Bei den mit axi-cel behandelten Patient*innen trat ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) des Grades ≥3 bei 11 (6%) Patient*innen auf (mediane Zeit bis zum Auftreten 3 d; mediane Dauer 7 d) und neurologische Ereignisse (NEs) des Grades ≥3 bei 36 (21%) Patient*innen (mediane Zeit bis zum Auftreten 7 d; mediane Dauer 8,5

d). Es traten keine CRS oder NEs des Grades 5 auf. Insgesamt wurde damit die Überlegenheit des neuen Therapieprinzips gegenüber der Standardtherapie bei relativ guter Verträglichkeit klar gezeigt.

Die Q1 2022 verfügbaren Daten für **Lisocabtagen Maraleucel** aus der TRANSFORM Studie sind mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 6 Monaten hinsichtlich der Überlebensparameter noch eingeschränkt sicher beurteilbar [552]. Insgesamt wurden 184 Patient*innen randomisiert, davon 92 Patient*innen in jeder Gruppe. Von 91 behandelten Patient*innen in Arm A (Standardtherapie) erhielten 43 Patient*innen eine HDCTx mit BEAM + autoSZT, von denen 28 eine CR erreichten. Fünfzig Patient*innen wechselten zur Behandlung mit Liso-Cel. In Arm B (experimenteller Arm) erhielten 90 Patient*innen eine Liso-Cel-Infusion; 58 Patient*innen (63 %) erhielten eine Überbrückungstherapie. Für die Arme A und B betrug das mediane EFS 2,3 vs. 10,1 Monate (HR, 0,349; $P < 0,0001$), das mediane PFS 5,7 vs. 14,8 Monate (HR, 0,406; $P = 0,0001$), und die CR-Rate lag bei 39 % vs. 66 % ($P < 0,0001$). Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt dieser Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,2 Monaten (Bereich, 0,9-20,0) noch nicht ausgereift. In Arm B wurde bei 49 % der Patient*innen ein CRS beliebigen Grades festgestellt, bei 37 % ein CRS Grad 1 und bei 11 % ein CRS des Grad 2. Nur 1 Patient*in hatte ein CRS Grad 3 (Beginn an Tag 9, das sich innerhalb von 2 Tagen auflöste). NEs jeglichen Grades wurden bei 12 % der Patient*innen gemeldet und waren ebenfalls überwiegend von niedrigem Grad (Grad 3, 4 %). Es wurden keine CRS oder NEs der Grade 4 oder 5 gemeldet.

Tisagenlecleucel hat in der BELINDA Studie hingegen keinen EFS Vorteil gegenüber der Standardtherapie gezeigt, so dass dieses Produkt in der Zweitlinientherapie nicht angeboten wird [553]. Diese große randomisierte Phase 3 Studie hatte ein Design gewählt, innerhalb dessen bis zur HDCTx im Standardarm oder bis zur CAR T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel im experimentellen Arm bis zu 12 Wochen mit unterschiedlichen Therapien vergehen konnten. Die Leitliniengruppe hat die Einschätzung, dass keine Aussagen auf Basis dieser Studie gemacht werden können.

Referenzen:

551. Locke F, Miklos D, Jacobson C, Perales M, Kersten M, Oluwole O, et al. Axicabtagene Ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;Online ahead of print

552. Kamdar M, Solomon S, Arnason J, Johnston P, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. 2022;399:2294-308. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717989/>

553. Bishop M, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-line Tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2021;Online ahead of print: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904798/>

8.3.1.2. Zweitlinientherapie Hochdosis-fähiger Patient*innen mit spätem Rezidiv in kurativer Intention

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Hochdosisfähige Patient*innen sollten im Spätrezidiv eine intensive platinhaltige Induktionstherapie in Kombination mit dem CD-20 Antikörper Rituximab (z.B. R-GDP, R-DHAP, R-ICE) erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[540], [554], [539] ⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊖⊖: unerwünschte Ereignisse ⊕⊖⊖⊖: Lebensqualität ⊕⊖⊖⊖: Ansprechraten ⊕⊖⊖⊖: Transplantationsraten	
	Starker Konsens	

8.8	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Patient*innen, die nach 2-3 Zyklen Induktionstherapie PET/CT-basiert mindestens eine partielle Remission erzielen, sollen eine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation erhalten.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

1995 konnte gezeigt werden, dass eine Hochdosischemotherapie gefolgt von einer autologen Transplantation einer alleinigen Immunchemotherapie bei der Zweitlinienbehandlung aggressiver NHL überlegen ist. Der Erfolg hängt von den auch aus der primären Therapie bekannten klinischen Risikofaktoren des IPI und dem Zeitpunkt des Rezidivs nach Erstlinientherapie ab [541], [555], [556]. Es ist Praxis, vor HDCT eine konventionelle Salvagetherapie zur Verminderung der Tumormasse durchzuführen. Die etablierten Protokolle zur Induktionsbehandlung in der Zweitlinie enthalten Substanzen, die in der Primärtherapie nicht verwendet wurden oder wirksame Substanzen der primären Therapie in veränderter Dosierung und Applikationsform (z.B. Dauerinfusion anstelle von Bolusgabe). Als Standard gilt eine **Platinbasierte Polychemotherapie**. Nach dem Wirksamkeitsnachweis für **Rituximab** in der Primärtherapie wurden auch die konventionellen Chemotherapiekombinationen der Salvagetherapie mit dem Antikörper Rituximab kombiniert.

In einer randomisierten Studie wurde nachgewiesen, dass bei Patient*innen, die ohne Rituximab vorbehandelt waren, die Anwendung einer solchen Kombination der alleinigen Salvage-Chemotherapie überlegen ist [557]. Es ist ungeklärt, ob bei Vorbehandlung mit Rituximab eine Re-Therapie mit dem Antikörper sinnvoll ist und ein erneutes Ansprechen erwartet werden kann. Obwohl nicht eindeutig durch prospektiv randomisierte Studien als unterlegen bewiesen, findet in der Praxis keine Verwendung reiner Chemotherapie-Protokolle zur Induktion in der 2. Therapielinie mehr statt, sondern es erfolgt die kombinierte Gabe mit dem CD-20 Antikörper Rituximab.

Drei prospektiv-randomisierte Studien untersuchten die Modalitäten der Salvagetherapie. Die erste dieser Studien war internationale CORAL-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Rituximab- und platinhaltige Salvageprotokolle (**R-DHAP** und **R-ICE**) miteinander verglichen. Nach einer einheitlichen Hochdosischemotherapie mit BEAM wurde mit einer zweiten Randomisierung der Stellenwert einer Erhaltungstherapie mit Rituximab ermittelt. Die beiden Salvage-Regime sind hinsichtlich der erzielten Remissionsraten gleichwertig. In der langfristigen Beobachtung werden mit R-DHAP tendenziell etwas bessere Ergebnisse erzielt. Etwa die Hälfte der Patient*innen erhielt eine Primärtherapie, die auch Rituximab beinhaltete. Bei diesen Patient*innen wurde eine Gesamtansprechrate der Salvagetherapie von 51% erzielt. Die weit überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Rituximab-Primärtherapie hatte eine primäre Remissionsdauer von weniger als 12 Monaten. In dieser Untergruppe beträgt das progressionsfreie Überleben nach 36 Monaten weniger als 20% [539].

Ein weiterer randomisierter Vergleich im Kontext der autologen SZT zwischen zwei platinhaltigen Salvagetherapien verglich das etablierte **R-DHAP** Schema mit einer Kombination aus Rituximab, Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin (**R-GDP**). Hierbei erwies sich R-GDP als gleich effektiv aber deutlich weniger toxisch als R-DHAP, so dass R-GDP gegenwärtig als Standard der Induktionstherapie in der Zweitlinie angesehen werden kann [554]. Für Patient*innen mit vorgeschädigter Niere stehen als Alternativen R-ICE mit Carboplatin oder R-GemOx(aliplatin) zur Verfügung.

Ein Versuch, Rituximab durch den alternative anti-CD 20 Antikörper Ofatumumab zu ersetzen, erbrachte keine positiven Resultate [540].

Patient*innen, die mindestens eine partielle Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten in der Regel eine konsolidierende Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation.

Patient*innen, die keine Remission nach Induktionstherapie erzielen, erhalten wegen mangelnder Erfolgsaussichten in der Regel keine Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation. Die meisten prospektiven Studien die in diesem Bereich verschiedene Modalitäten der Induktionstherapie oder den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation selbst untersuchten, führten diese nur bei Vorliegen einer partiellen oder vollen Remission durch. Nicht gesichert, weil nicht extensiv untersucht, ist der Stellenwert einer **autologen Stammzelltransplantation** bei Patient*innen, die nur eine stabile Erkrankung bei aber guter Krankheitskontrolle erreicht haben. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass solche Patient*innen unter Umständen nach einer weiteren, differenteren Immunchemotherapie nach einer autologen SZT längerfristige Remissionen in mehr als 40% der Fälle erreichen konnten [558].

Da durch eine alleinige Immunchemotherapie in der Zweitlinientherapie keine befriedigenden Ergebnisse erzielt werden können, erhalten Patient*innen mit rezidiviertem DLBCL nach erfolgter Induktionstherapie eine **Hochdosischemotherapie** (HDCT) mit nachfolgender **autologer Stammzelltransplantation**

(autoPBSCT). Eine Vielzahl von nicht-randomisierten Studien ergab sehr gute Resultate für das progressionsfreie Überleben, die eine Überlegenheit von HDCT und autoPBSCT gegenüber einer konventionellen Chemotherapie vermuten ließen [559], [560], [561], [562]. Die PARMA-Studie verglich bei Patient*innen mit gutem Ansprechen (CR, PR) auf eine Vorphase mit 2 Zyklen DHAP die Wirksamkeit von 3 weiteren Zyklen DHAP mit einer HDCT (BEAC: BCNU, Etoposid, ARA-C, Cyclophosphamid) und zeigte einen signifikanten Vorteil für die Hochdosistherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben und das Überleben. Dieser Vorteil konnte auch in einer langfristigen Nachbeobachtung der Patient*innen bestätigt werden. Die HDCT gilt seither als Standardvorgehen für alle Patient*innen mit chemotherapie-sensiblen Rezidiv eines aggressiven NHL.

Zu den am meisten verwendeten HDT-Protokollen zählen **BEAM** (BCNU, Etoposid, ARA-C, Melphalan) und **CVB** (Cyclophosphamid, Etoposid, BCNU). Im Fall von Versorgungsengpässen kann BCNU durch Thiotepa ersetzt werden [563]. Protokolle unter der Verwendung von Ganzkörperbestrahlung (TBI-Cyclophosphamid) sind wegen der in der Primärtherapie durchgeführten Radiatio häufig nicht anwendbar. Busulfan-haltige Protokolle zeigen in nicht-randomisierten Studien eine angemessene Aktivität gegen NHL [564], [565].

Ob in dieser Situation einen gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie Überlebensvorteile bieten könnte, kann aus den aktuell verfügbaren randomisierten Studien bei Patient*innen mit frühem Rezidiv oder Progress nicht sicher abgeleitet werden. Diese Frage sollte in Studien geklärt werden.

Referenzen:

539. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Linch D, Gill D, Trneny M. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. 2009;27:15s

540. van Imhoff G, McMillan A, Matasar M, Radford J, Ardeschna K, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab versus Rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARRD study. J Clin Oncol. 2017;35:544-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28029326/>

554. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis C, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY12. J Clin Oncol. 2014;32:3490-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267740/>

8.3.2. Zweitlinientherapie nicht Hochdosis-fähiger Patient*innen

Die Prognose von Patient*innen nach Rezidiv bzw. Progress eines DLBCL, die sich nicht für eine Stammzelltransplantation eignen, war in der Vergangenheit wegen fehlender gut verträglicher und zugleich wirksamer Therapieoptionen begrenzt. Die Patient*innen mit primär refraktärer Erkrankung wiesen dabei ein besonders ungünstigen Krankheitsverlauf auf. Die mediane Überlebenszeit wurde in einer Analyse aus einer prospektiv randomisierten Erstlinien-Studie in dieser Situation mit weniger als 6 Monaten ermittelt [566]. Mit der Einführung neuer Therapiemodalitäten wie der Therapie mit Antikörpern, „antibody-drug conjugates“ (ADC), CAR T-Zellen oder zukünftig bispezifischen Antikörpern kann jetzt aber auch vielen älteren Patient*innen mindestens eine Therapieoption angeboten werden, die zumindest Aussicht auf eine langanhaltende Remission bieten kann.

8.3.2.1. Systemische Therapieoptionen in der Zweitlinie

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad A	Für Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosischemotherapie eignen, soll zur Remissionsinduktion eine Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> weniger intensivem Immunchemotherapieprotokoll (z.B. R-GemOx) oder Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder Tafasitamab und Lenalidomid angeboten werden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊕⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[567] , [568] , [569] , [570] ⊕⊕⊕⊖: [PolaBR] Gesamtüberleben ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: [PolaBR] Gesamtansprechrte (ORR) ⊕⊕⊖⊖: [PolaBR] Sicherheit ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Progressionsfreies Überleben ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtansprechrte (ORR) ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Kontrolle ⊕⊖⊖⊖: [TafaLen] Gesamtüberleben	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Es gibt mehrere zugelassene und verfügbare Optionen in der Therapie von nicht Hochdosis-fähigen Patient*innen in der Zweitlinie, die nicht gegeneinander in prospektiven Studien getestet wurden, so dass keine Aussagen zu den jeweiligen Nutzen-Risiko Profilen im Vergleich untereinander gemacht werden kann. [...] Als Standardtherapie von Patient*innen mit rezidiviertem DLBCL, die sich nicht für eine HDCT und autoPBSCT Stammzelltransplantation eignen, hat sich die Kombination von **Rituximab, Gemcitabin und Oxaliplatin** etabliert [550], [571]. Die Kombination Bendamustin und Rituximab (BR) hat im klinischen Alltag bei sehr alten und komorbiden Patient*innen zur Remissionsinduktion vor allem wegen der guten ambulanten Durchführbarkeit einen Stellenwert erlangt [572], [573]. Die relativ guten Ansprechraten (Overall Response Rate 32% - 61%) werden allerdings nur vereinzelt von längerfristigen Remissionen begleitet, so dass die Kombination BR in der Regel in palliativer Intention verabreicht wird. Die Kombination ist nicht in prospektiv randomisierten Studien geprüft.

Mit **Polatuzumab Vedotin** ist ein weiteres neues Therapieprinzip („antibody-drug-conjugate“, ADC) für die Behandlung von Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem DLBCL zugelassen. Das Kollektiv ist beschränkt auf Patient*innen, die sich nicht für einen primär kurativen Therapieansatz mit HDCT und autoPBSCT eignen. Der Zulassung liegt eine randomisierte Phase II Studie zugrunde, in der die Behandlung mit Polatuzumab Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) gegenüber der alleinigen Therapie mit BR zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen (40,0% vs 17,5%), einer Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens von 3.7 Monaten (95%-KI: 2.1 - 4.5) auf 9,5 Monate (95%-KI: 6.2 - 13.9) und der medianen Gesamtüberlebenszeit von 4.7 Monaten (3.7 - 8.3) auf 12.4 Monaten (9.0 to NE) geführt hat [569]. Bei Volltextpublikation waren im Kombinationsarm mit Polatuzumab vedotin noch 7 (18%) aller ansprechenden Patient*innen in anhaltender Remission bei einer medianen Nachbeobachtung von 20 Monaten (von 20.0 bis 22.5 Monaten) für diese Patient*innen. Ein Plateau ist in den PFS und OS Kurven nicht zu erkennen, so dass ein kuratives Potential in der dritten oder höheren Linie für einen relevanten Teil der Patient*innen nicht angenommen werden kann. Belastende Nebenwirkung ist eine periphere Polyneuropathie, die durch die aktive Substanz MMAE (monomethyl auristatin E), ein Tubulininhibitor) bedingt ist und die zur Dosisreduktion führen kann. Daneben ist die Kombination vorwiegend hämatotoxisch.

Der anti-CD19 Antikörper **Tafasitamab** hat als Monosubstanz bei rezidivierten DLBCL Patient*innen, die sich nicht für eine Hochdosis-Chemotherapie und autoSZT eignen, eine Gesamtansprechrte von 26% bei guter Verträglichkeit gezeigt, was Anlass zur Weiterentwicklung geboten hat [577]. Diese erfolgte dann aufgrund präklinischer Daten in Kombination mit Lenalidomid in der L-MIND Studie [568], [578]. In dieser multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-2-Studie wurden Patient*innen über 18 Jahre mit histologisch gesichertem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom rekrutiert, die nach einer vorangegangenen Behandlung mit ein bis drei systemischen Therapien (mit mindestens einer anti-CD20-Therapie) ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung hatten, die keine Kandidaten für eine Hochdosischemotherapie und konsolidierende autologe Stammzelltransplantation waren, einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status von 0-2 hatten und bei Studienbeginn eine messbare

Erkrankung aufwiesen. Die Patient*innen erhielten Tafasitamab intravenös (12 mg/kg) und orales Lenalidomid (25 mg/Tag) für bis zu 12 Zyklen (je 28 Tage), gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie (bei Patient*innen mit stabiler Erkrankung oder besser) bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patient*innen mit einem objektiven Ansprechen gemäß den Ansprechkriterien der International Working Group für maligne Lymphome von 2007, also nicht PET-basiert [55]. Zwischen 01.2016 und 11.2017 wurden 156 Patient*innen gescreent, 81 wurden rekrutiert, von denen 80 mindestens eine Dosis von sowohl Tafasitamab als auch Lenalidomid erhielten. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13,2 Monate und 48 (60%; 95%-KI: 48-71) von 80 auswertbaren Patient*innen hatten ein objektives Ansprechen: 34 (43%; 95%-KI: 32-54) eine komplette Remission und 14 (18%; 95%-KI: 10-28) eine partielle Remission. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse \geq Grad 3 waren Neutropenie (48%), Thrombozytopenie (17%) und febrile Neutropenie (12%), was allein durch die Komedikation mit Lenalidomide erklärbar ist. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 41 (51 %) von 81 Patient*innen auf. Unter den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren Lungenentzündung (6%), febrile Neutropenie (6%), und Lungenembolie (4%). Aufgrund der L-MIND Ergebnisse wurde die Zulassung bei der EMA beantragt, es erfolgte im Juni 2021 eine positive Begutachtung und Empfehlung durch das „Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)“, so dass die Zulassung in 2021 erfolgt ist.

Von großem Interesse sind Überlebensdaten. Auch wenn sich die üblichen Risikofaktoren für Überlebensparameter auch innerhalb der L-MIND Studie wiederfinden, so scheint sich nach etwa 30 Monaten ein Plateau für das PFS und OS in dieser Studie zu bilden [579], [567].

Das mediane PFS betrug 11,6 Monate (95%-KI: 6,3-45,7); und das mediane OS betrug 33,5 Monate (95%-KI: 18,3-NR). In der Subgruppenanalyse hatten Patienten mit CR als bestes objektives Ansprechen bessere Ergebnisse als solche mit PR: 24-Monats-OS-Rate, 90,6% vs. 42,7%. Patienten mit einer vorangegangenen Therapielinie (n=40) hatten einen Trend zu besseren Ergebnissen als diejenigen mit \geq 2 vorangegangenen Therapielinien (n=40): medianes PFS 23,5 Monate (95%-KI: 7,4-NR) vs. 7,6 Monate (95%-KI: 2,7-NR) [580].

Referenzen:

550. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013;98:1726-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23753028/>
568. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati A, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:978-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511983/>
569. Sehn L, Herrera A, Flowers C, Kamdar M, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38:155-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693429/>
571. López A, Gutiérrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*. 2008;80:127-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005385/>
572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>
573. Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim S, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:2103-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23650408/>
580. Maddocks K, Duell J, Gonzales-Barca E, Jurczak W, Liberati A, de Vos S, et al. Long-term subgroup analyses from L-Mind, a phase II study of Tafasitamab (MOR208) combined with Lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 2020;136:19-21

8.10	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen mit Befall in prinzipiell bestrahlbarer Lokalisation, die sich nicht für eine systemische Therapie eignen, soll die Möglichkeit einer lokalen Strahlentherapie angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.3.3. Konsolidierende Strahlentherapie

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie sollten eine konsolidierende Bestrahlung erhalten.	
Level of Evidence ⊕⊖⊖⊖ ⊕⊖⊖⊖	[257] ⊕⊖⊖⊖: Gesamtüberleben ⊕⊖⊖⊖: Zeit zur Progression	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Retrospektive Analysen von Studien aus der prä-Rituximab und prä-PET Ära haben Hinweise erbracht, dass PatientInnen von einer konsolidierenden Strahlentherapie profitieren können [541], [582]. Prospektiv randomisierte Daten existieren zu dieser Frage mit den aktuellen Therapien nicht. Die Empfehlung basiert daher auf den aus der Erstlinientherapie des DLBCL gewonnenen Erkenntnissen (siehe Kapitel 6).

8.4. Therapie des ≥ 2. Rezidivs

Nach Versagen der Erstlinientherapie des DLBCL besteht die Option einer Therapiestrategie in primär kurativer oder in primär palliativer Intention. Tatsächlich können kurativ intendierte Therapien rasch versagen und palliativ intendierte Therapien in Einzelfällen zu sehr langen Remissionen führen. Dies gilt insbesondere jenseits der Zweitlinientherapie. Die Darstellung der Therapieoptionen erfolgt somit nur zur besseren Übersicht nach diesen klinisch relevanten Kategorien. Zur besseren Übersichtlichkeit sind die Empfehlungen in der nachfolgenden Abbildung graphisch dargestellt. Die Kriterien zur Wahl dieser Strategien sind vielfältig und müssen im individuellen Fall abgewogen werden. Für alle Situationen gilt, dass weitere Evidenz zur besseren Beurteilbarkeit der verschiedenen Optionen generiert werden sollte und die Behandlung der Patient*innen im Rahmen klinischer Studien hierfür geeignet ist. Alternativ kann auch durch die Dokumentation der Regelversorgung in Registern Evidenz gewonnen werden.

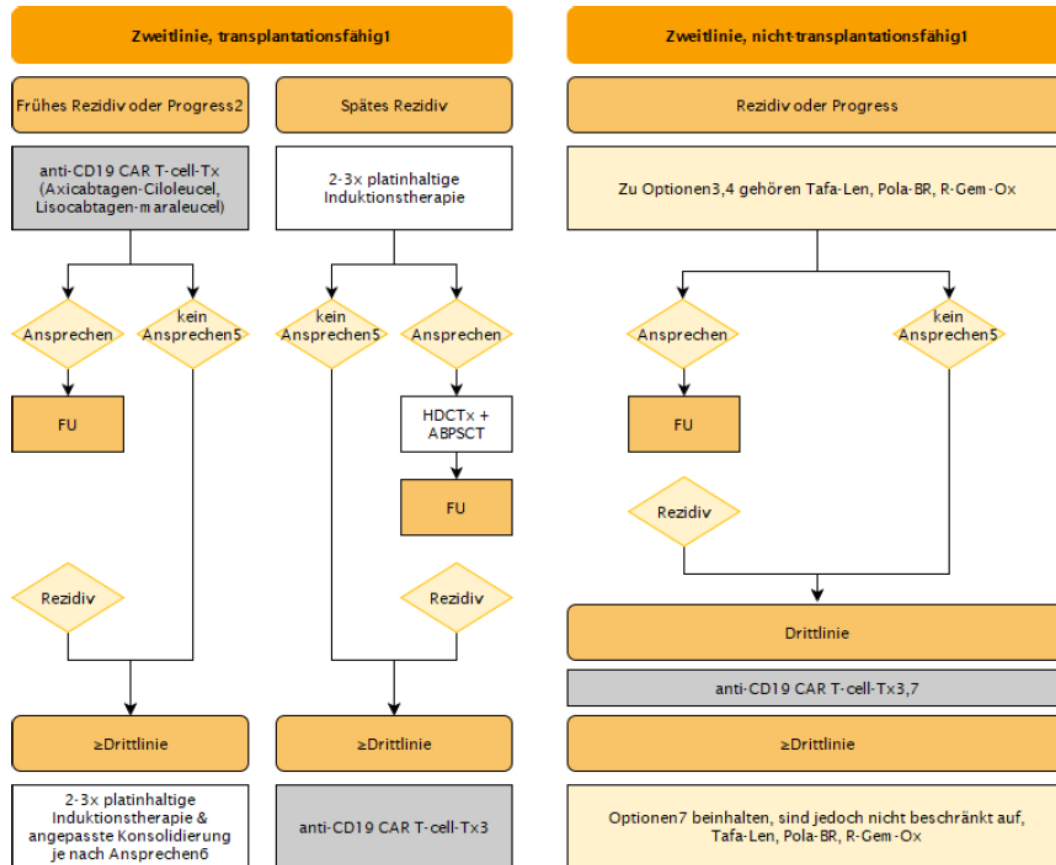


Abbildung 3: Therapie des rezidierten DLBCL

¹ Es gibt keine validierte Methode, um die Eignung für HDCT (Hochdosis-Chemotherapie) festzustellen. Die mit HDCT assoziierte Mortalität kann mit HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index) festgestellt werden.
² Definiert als Rückfall oder Fortschreiten der Krankheit innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie.
³ Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist bei Festlegung der Indikation notwendig. Der Einsatz von verschiedenen CAR T-Zell Behandlungen hängt vom Zulassungsstatus ab.
⁴ Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall nach systemischer Zweitlinientherapie erhalten eine konsolidierende Bestrahlung.
⁵ Ansprechen ist definiert als komplette oder partielle metabolische Remission, entsprechend den Lugano-Kriterien.
⁶ Bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung besteht die Option zur Konsolidierung mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation.
⁷ In der Drittlinie und späteren Linien ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung notwendig, diese beeinflusst die Reihenfolge der Behandlungsempfehlungen.

ABPSCT = autologe periphere Blutstammzelltransplantation; Anti-CD19 CAR T-cell-T = gegen CD19 gerichtete CAR (chimärer Antigenrezeptor) T-Zelltherapie; FU = Follow-up; HDCT = Hochdosis-Chemotherapie; Pola-BR = Polatuzumab vedotin, Bendamustin, Rituximab; R-Gem-Ox = Rituximab, Gemcitabin, Oxaliplatin; Tafa-Len = Tafasitamab, Lenalidomid

8.4.1. Therapie des ≥ 2. Rezidivs in primär kurativer Intention

Die im Folgenden diskutierten Therapieoptionen wurden bisher nicht direkt gegeneinander oder gegen einen gemeinsamen Standardarm getestet, weshalb definitive Aussagen zur relativen Wirksamkeit nicht möglich sind. Im klinischen Alltag sind deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abzuwägen.

8.12	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention soll bei Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL eine CAR T-Zelltherapie durchgeführt werden, falls diese nicht in der Zweitlinientherapie erfolgt ist.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Eine Priorisierung der zugelassenen Produkte ist nicht möglich, da kein direkter Vergleich vorliegt und der indirekte Vergleich aufgrund unterschiedlicher Ein- und Ausschlusskriterien und unterschiedlicher Klassifikationssysteme für die Erfassung und Therapie von CAR-spezifischen Nebenwirkungen nicht möglich ist. Die Indikation muss individuell gestellt werden. [...] Insgesamt gibt es für dieses Therapieprinzip im Vergleich zu anderen Optionen in dieser klinischen Situation die meisten Daten aus prospektiv kontrollierten Studien, weshalb die Empfehlung zur Evaluation dieser Therapie relativ gut begründet ist. Krankheits-assoziierte Risikofaktoren für das Versagen der CAR T-Zelltherapie sind auch für alle anderen Therapieoptionen relevante Risikofaktoren, so dass die bekannten Risikofaktoren in der Abwägung verschiedener Therapieoptionen keinen Anhalt bieten. Klinisch relevante Unterschiede bestehen hinsichtlich der Verträglichkeit der verschiedenen Optionen. Bei kurativem Therapieziel ist hier insbesondere die allogene Stammzelltransplantation zu diskutieren. Unabhängig von diesen Überlegungen ist durch die positiven ZUMA-7 und TRANSFORM Studien bereits in der Zweitlinientherapie die CAR T-Zelltherapie bei Hochdosis-fähigen Patient*innen indiziert. Sollte eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie bereits in der Zweitlinientherapie durchgeführt worden sein, so gibt es keine belastbaren Daten für den Stellenwert der Wiederholung dieses Therapieprinzips.

8.13	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Bei primär kurativer Therapieintention für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und nach erfolgter CAR T- oder nicht durchführbarer CAR T-Zelltherapie soll die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Daten zur allogenen Stammzelltransplantation (allosZT) in der dritten oder höheren Therapielinie im Hinblick auf Sicherheit und Effektivität im Vergleich zu einer Standardtherapie aus prospektiv randomisierten Studien existieren nicht. Dieser Umstand ist der Tatsache geschuldet, dass es bis zur Zulassung der CAR T-Zelltherapie in dieser Situation keine Standardtherapie gab. Es gibt Daten aus einer einzigen prospektiv randomisierten, kontrollierten Studie [592]. Daten dieser Studie sind ein wichtiger Teil der Grundlage des GBA-Beschlusses „Allogene Stammzelltransplantation (SZT) bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (B-Zell-NHL) Stand: 19. Dezember 2019“.

Referenzen:

592. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:757-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827808/>

8.14	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Patient*innen im ≥ 2 . Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär kurativer Therapieintention soll bei Hochdosistherapie-fähigen Patient*innen die Möglichkeit einer weiteren konventionellen Immunchemotherapie zur Remissionsinduktion angeboten werden.	
	Starker Konsens	

8.15	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	Für Hochdosistherapie-fähige Patient*innen sollte bei Erreichen einer partiellen oder kompletten metabolischen Remission des DLBCL durch eine konventionelle Immunchemotherapie auch jenseits der Zweitlinientherapie eine konsolidierende Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation angeboten werden.	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) hat bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung ein kuratives Potential. Das Versagen einer Zweitlinien Salvage-Therapie kann durch eine weitere Salvage-Therapie in manchen Fällen überkommen werden. Ist dies der Fall, kann die konsolidierende Hochdosischemotherapie langfristige Remissionen ermöglichen.

8.4.2. Therapie des ≥ 2 . Rezidivs in primär palliativer Intention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“)

In diesen Therapiesituationen gibt es viele Optionen, die konventionelle Immunchemotherapie, „antibody-drug conjugates“ (ADC), Antikörper und zielgerichtete Substanzen („small molecules“) umfassen. Da es keine vergleichenden Studien mit einer gemeinsamen Standardtherapie gibt, sind Aussagen zur relativen Wirksamkeit der verschiedenen Optionen mit großer Unsicherheit behaftet. Im klinischen Alltag müssen deshalb bei der Indikationsstellung verschiedene Patienten- und Krankheitsabhängige Faktoren individuell abgewogen werden. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL in palliativer Intention ist die Remissionsinduktion zur Kontrolle oder Minderung Krankheitsbedingter Beschwerden. In der palliativen Situation erscheint es oft angemessen, eine Therapie mit einer möglichst geringen Belastung der Patient*innen zu wählen. Ziel einer systemischen Therapie des DLBCL zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention ist die Überbrückung der Wartezeit bis zur Durchführung der geplanten Therapie („Bridging“). Sowohl die CAR T-Zelltherapie als auch die allogene SZT benötigen in der klinischen Praxis oft mehrere Wochen bis zur Anwendbarkeit. Diese Zeit muss möglichst ohne weiteren Progress der Grunderkrankung gestaltet werden, um das Potential der kurativ intendierten Therapie voll auszuschöpfen. In dieser Indikation ist das Potential zur Remissionsinduktion relativ zur Verträglichkeit tendenziell höher zu bewerten.

8.16	Konsensbasierte Empfehlung	2022
EK	<p>Für Patient*innen im ≥ 2. Rezidiv oder Progress eines DLBCL und bei primär palliativer Therapieintention oder zur Remissionsinduktion vor einer geplanten Therapie in kurativer Intention („Bridging“) soll eine Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab oder • Tafasitamab und Lenalidomid oder • einer konventionellen Immunchemotherapie oder • zielgerichteten Substanzen oder • einer Bestrahlung <p>angeboten werden.</p> <p>CAVE: Beim off-label use von zielgerichteten Substanzen ist die Kostenübernahme nicht gesichert.</p>	
	Starker Konsens	

Hintergrund:

Grundsätzlich sind keine prospektiv vergleichenden Studien zu den verschiedenen Therapieoptionen verfügbar, so dass für jede*n Patient*in das Nutzen-Risiko Verhältnis aller Optionen individuell abzuwägen ist.

Die Datenlage zu **Polatuzumab** Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, sowie für **Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid** ist in der Zweitlinientherapie beschrieben und diskutiert (siehe Kapitel 8.3.2).

Die Indikation zu einer erneuten Immunchemotherapie ist vor allem von der Art der Vortherapien und der Dauer der letzten Remission abhängig. Es gibt keine Hinweise, dass eine Polychemotherapie in einer palliativen Therapiesituation einen Vorteil hinsichtlich Überlebensendpunkten oder Lebensqualitätsaspekten gegenüber einer Monotherapie, jeweils in Kombination mit einem CD20 Antikörper, hat. Polychemotherapien sind jedoch regelhaft toxischer als Monotherapien, so dass die

Indikation für eine Polychemotherapie mit Blick auf das palliative Therapieziel in der Regel kritisch zu stellen ist.

Es gibt zahlreiche verfügbare geno- und zytotoxische Medikamente, die hier nicht alle diskutiert werden können. Unterschiede liegen in der Applikationsform (intravenös zum Beispiel Pixantrone, Gemcitabin, Bendamustin oder oral zum Beispiel Etoposid oder Trofosamid), und vor allem dem Nebenwirkungsspektrum. Die Indikation für einen bestimmten Wirkstoff wird durch viele Faktoren beeinflusst. Sie richtet sich in der Regel nach den bereits stattgehabten Therapien, um erfolglose Wiederholungen zu vermeiden, nach bestehenden Komorbiditäten, deren Verschlechterung durch bekannte Nebenwirkungen zu erwarten wäre, und nach Alter, Allgemeinzustand und zu erwartender Überlebenszeit, um die Therapieintensität an diese Gegebenheiten anzupassen. In der größten Studie wurde die Kombination von **Pixantrone** und **Rituximab** gegen **Gemcitabin** und **Rituximab** prospektiv randomisiert geprüft [602]. Diese Arbeit bietet einen Anhalt, welche Ergebnisse mit diesem palliativen Ansatz zu erwarten sind. Insgesamt wurden 312 Patient*innen randomisiert (mittleres Alter 73 Jahre). Das mediane PFS betrug 7,3 Monate mit Pixantron + Rituximab (PIX + R) und 6,3 Monate mit Gemcitabin + Rituximab. Das mediane OS betrug 13,3 Monate mit PIX + R und 19,6 Monate mit GEM + R. Die ORR betrug 61,9% bzw. 43,9% und die CR-Rate 35,5% bzw. 21,7%. **Bendamustin in der Kombination mit Rituximab** erscheint im indirekten Vergleich etwas weniger effektiv [572]. In einer Phase II Studie betrug die ORR 45,8% (CR Rate 15,3%, PR Rate 30,5%). Das mediane PFS lag bei 3,6 Monaten. Zu den hämatologischen Toxizitäten der Grade 3 oder 4 gehörten Neutropenie (36 %), Leukopenie (29 %), Thrombozytopenie (22 %) und Anämie (12 %). Die Toxizität ist abhängig von der Dosierung, die hier bei 120 mg/m²/d an 2 Tagen lag. Die Möglichkeit einer geringeren Dosierung von 90 mg/m²/d ist in palliativer Intention zu bedenken.

[...] Ein wichtiges molekular identifiziertes Ziel ist die onkogene Aktivierung des B-Zell-Rezeptor (BCR) Signalweges. Der ABC-COO Subtyp des DLBCL erwirbt selektiv Mutationen, die eine chronisch aktive BCR-Signalübertragung zur Folge haben. **Ibrutinib**, ein Inhibitor der BCR-Signalübertragung, hat in einer klinischen Phase 1/2 Studie, an der 80 Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL teilnahmen, bei 37% (14/38) der Patient*innen mit ABC-DLBCL zu einem vollständigen oder teilweisen Ansprechen geführt, aber nur bei 5% (1/20) der Patienten mit GCB-DLBCL (P = 0,0106)[589]. ABC-type DLBCL mit Mutationen in CD79A/B sprachen häufig auf Ibrutinib an (5/9; 55,5%), insbesondere solche mit gleichzeitigen MYD88 Mutation (4/5; 80 %), was sich durch die Kooperation zwischen den BCR- und toll-like Rezeptor-Signalwegen vereinbar ist. Absolut die meisten Remissionen traten jedoch bei ABC-DLBCL auf, die keine BCR-Mutationen aufwiesen (9/29; 31 %), was darauf hindeutet, dass die onkogene BCR-Signalübertragung bei ABC keine BCR-Mutationen erfordert und durch nicht genetische Mechanismen ausgelöst werden kann. Die Verträglichkeit von Ibrutinib in dieser Studie unterschied sich nicht von dem bekannten Verträglichkeitsprofil aus dem zugelassenen Bereich, so dass für selektionierte ABC oder non-GCB DLBCL Patienten Ibrutinib eine gute Option zur Remissionsinduktion sein kann. Die Remissionen sind in der Regel nicht dauerhaft und sind von weiteren Maßnahmen zu konsolidieren. Ibrutinib ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Ebenfalls tendenziell beim non-GCB DLBCL etwas wirksamer als beim GCB-type scheint **Lenalidomid** zu sein. In einer randomisierten Studie erhielten 102 DLBCL-Patient*innen (nach IHC: non-GCB, n = 54; GCB, n = 48) erhielten 1 Dosis Lenalidomid oder eine Therapie nach Maßgabe des Behandlers („investigator’s choice“, IC) [603]. Insgesamt hatten Lenalidomid-behandelte Patient*innen eine ORR von 27,5 % gegenüber 11,8 % bei IC (die ORRs waren unabhängig vom IHC-definierten DLBCL-Subtyp ähnlich). Das mediane PFS war bei Patient*innen, die Lenalidomid (13,6 Wochen) im Vergleich zu IC (7,9 Wochen; P = 0,041) länger. Im Gegensatz zur BTK Inhibition mit Ibrutinib ist Lenalidomid bei GCB-type DLBCL nicht wirkungslos. Für die Kombination von Lenalidomid und Ibrutinib wurden bei non-GCB DLBCL Patient*innen ebenfalls Ansprechraten im oben genannten Bereich berichtet [604]. Lenalidomid ist in dieser Indikation nicht zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist. Durch die Zulassung von Lenalidomid in Kombination mit Tafasitamab in frühere Linien, wird es selten zu der Fragestellung kommen, Lenalidomid als single agent in dieser späten Linien kommen.

Unabhängig vom der COO ist die Blockade des nukleären Exports ein neues Wirkprinzip, bei dem das Exportin1-Protein (XP01) inhibiert wird. Der oral verfügbare Inhibitor **Selinexor** bindet an XP01 und stoppt blockiert somit den Export von Tumorsuppressoren aus dem Zellkern [605]. Selinexor ist durch die FDA seit 2021 für das rezidivierte oder refraktäre DLBCL zugelassen. Die FDA Zulassung basiert auf der SADAL Studie, einer multizentrischen, einarmigen, offenen Studie bei Patient*innen mit DLBCL, die zuvor 2 bis 5 Therapien erhalten hatten. An der Studie nahmen 134 Patient*innen teil, die wöchentlich 60 mg Selinexor erhielten [588]. Die wichtigsten Endpunkte waren die Gesamtansprechraten (ORR) und die Dauer des Ansprechens. Die ORR für die Behandlung betrug 29%, wobei 13% der Patienten eine CR erreichten. Von den 39 Patient*innen, die zumindest eine PR erreichten, hielten 38% die Dauer des Ansprechens mindestens 6 Monate lang aufrecht, und 15% hatten eine Dauer von mindestens 12 Monaten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind bei DLBCL Patienten Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall,

Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verstopfung, Erbrechen und Pyrexie. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei fast der Hälfte aller Patient*innen auf (46%), am häufigsten waren dies Infektionen. Selinexor ist aktuell nicht (Stand 01/2022) durch die EMA zugelassen (off-label use), so dass die Kostenübernahme nicht gesichert ist.

Die Überlegung, bei ausgewählten Patient*innen mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL eine **Strahlentherapie (RT)** als Teil des Salvage-Programms in Betracht zu ziehen, stützt sich auf Daten zu den Rückfallmustern und auf retrospektive Serien, die eine verbesserte lokale Kontrolle und bessere klinische Ergebnisse bei Patient*innen zeigen, die eine RT im Rahmen einer autoSZT erhalten haben. Bei Patient*innen, die für eine Transplantation nicht in Frage kommen, kann die RT eine wirksame Linderung von Lymphom-bedingten Beschwerden bewirken, wenn die rezidierte/refraktäre Erkrankung lokalisiert ist. Es wurden in einer größeren retrospektiven Arbeit 370 Anwendungen palliativer RT bei 217 Patient*innen ermittelt. Die Analyse dieser RT zeigte ein klinisches und/oder radiologisches Ansprechen bei 230 (83%) der 276 Behandlungen. Die lokale Kontrolle nach palliativer RT betrug nach 6 Monaten 66,7 %. Das Ansprechen auf eine Erstlinien-Chemotherapie und eine geringere Läsionsgröße waren mit besseren lokalen Progressionsraten verbunden (HR, 0,2; P < .001 bzw. HR, 0,5; P = .020). Die Faktoren der RT-Dosisfraktionierung waren in keiner Analyse signifikant. Die Strahlentherapie kann somit als eine geeignete Methode zur lokalen Krankheitskontrolle in palliativer Situation gelten.

Referenzen:

572. Vacirca J, Acs P, Tabbara I, Rosen P, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93:403-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23955074/>
602. Pettengell R, Długosz-Danecka M, Andorsky D, Belada D, Georgiev P, Quick D, et al. Pixantrone plus rituximab versus gemcitabine plus rituximab in patients with relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma not eligible for stem cell transplantation: a phase 3, randomized, multicentre trial (PIX306). *Br J Haematol.* 2020;188:240-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879945/>
603. Czuczman M, Trněný M, Davies A, Rule S, Linton K, Wagner-Johnston N, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of Lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23:4127-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381416/>
604. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan D, Dang N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood.* 2019;134:1024-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331917/>
605. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat J, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e511-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589977/>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [4].

B-Cell Lymphomas; Vers. 02.2023.

Zielsetzung

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) Guidelines (NCCN® Guidelines) were developed [...] with the aim to provide recommendations for diagnostic workup, treatment, and surveillance strategies for the most common subtypes of NHL [...].

Methodik

Die Leitlinie erfüllt die methodischen Anforderungen nicht ausreichend. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zu Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit DLBCL ab dem 2. Rezidiv und Empfehlungen für rezidiertes oder refraktäres HGBL, wird die Leitlinie jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
(⇒ NCCN Guidelines Panel Disclosures)

- Systematische Suche erwähnt, aber keine Details beschrieben (z. B. Suchzeitraum), keine Angaben zur systematischen Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben, externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, Literaturverknüpfung mit Evidenzbewertung im Hintergrundtext¹,
- Weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

Prior to the update of this version of the NCCN Guidelines[®] for B-cell Lymphomas an electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature in DLBCL published since the previous Guidelines update [...].

LoE/GoR

Tabelle 9: NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Empfehlungen:

High-Grade B-Cell Lymphomas (HGBL):

	HGBL with MYC and BCL2 or BCL6 translocations (Double-/Triple-Hit Lymphomas)	HGBL, NOS ^e
Definition ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Large B-cell lymphomas with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 as detected by FISH or standard cytogenetics are known as "double-hit" lymphomas. If all three are rearranged, they are referred to as "triple-hit" lymphomas. ▶ The vast majority are germinal center B-cell-like lymphomas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cases that appear blastoid or cases intermediate between DLBCL and BL, but which lack an MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangement. • This category excludes patients with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6 or clear DLBCL.
Clinical presentation	<ul style="list-style-type: none"> • Often present with poor prognostic parameters, such as elevated LDH, bone marrow and CNS involvement, and a high IPI score. • These patients are at higher risk for CNS involvement (See BCEL-A 2 of 2) 	
Treatment ^{b,c}	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial is recommended. • Consolidative ISRT is preferred for localized disease.^d While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: <ul style="list-style-type: none"> ▶ RCHOP may be associated with a sub-optimal outcome. Could be considered for low-risk IPI patients. ▶ R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients ▶ DA-EPOCH-R ▶ Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered: <ul style="list-style-type: none"> ◊ R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) ◊ R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine) • Relapsed/refractory disease, see BCEL-8. 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trial is recommended. • Consider consolidative ISRT for early-stage disease.^d • While the optimal treatment approach is not established, the following induction regimens have been used at NCCN Member Institutions: <ul style="list-style-type: none"> ▶ RCHOP ▶ R-mini-CHOP may be considered for frail or elderly patients ▶ DA-EPOCH-R ▶ Potentially toxic regimens; performance status and comorbidities should be considered <ul style="list-style-type: none"> ◊ R-HyperCVAD (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) ◊ R-CODOX-M/R-IVAC (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate alternating with rituximab, ifosfamide, etoposide, and cytarabine) • Relapse/Refractory Disease, BCEL-8.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[See footnotes and references \(HGBL-A\)](#)

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

HGBL-1

¹ Der Hintergrundtext zu den Empfehlungen wird zurzeit überarbeitet ('Discussion update in progress').

References:

Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
 Petrich A, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014;124:2354-2361.
 Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. *Lancet Haematol* 2018;5:e609-e617.
 Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3452-3459.
 Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30:3460-3467.

Footnotes:

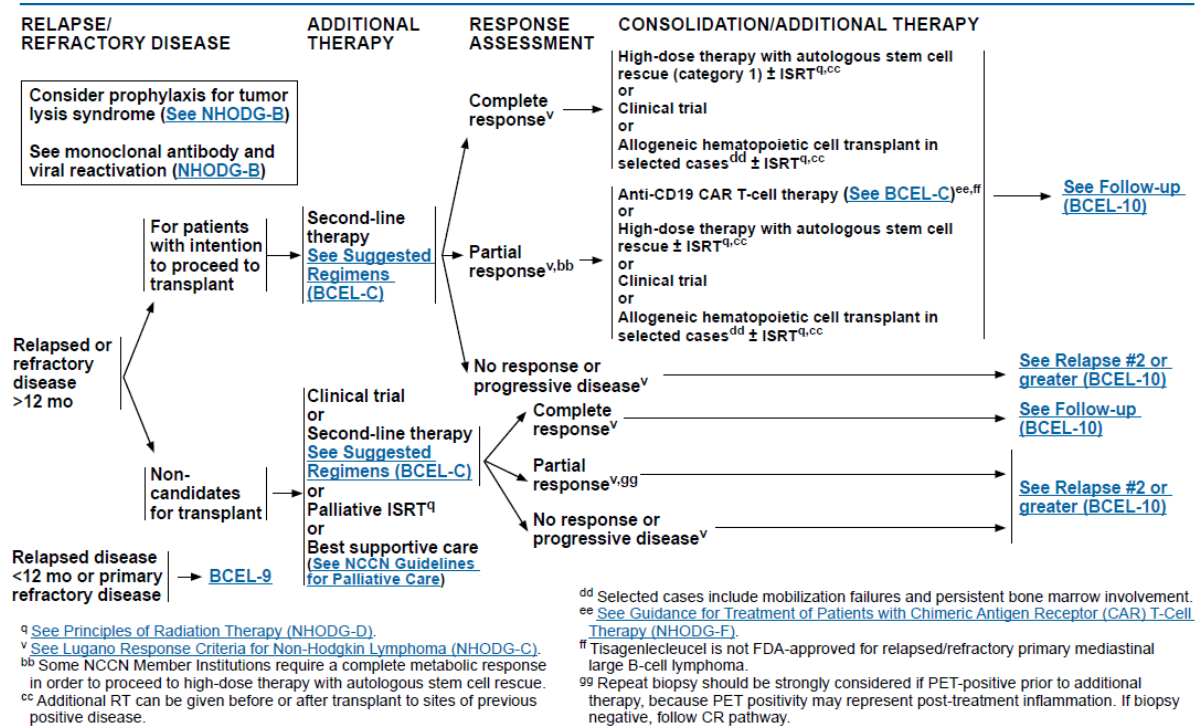
^a In the 2017 revised WHO classification of lymphomas, DLBCL, double hit has been designated in a unique category called HGBL with translocations of *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6*.
^b Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tuxetan.
^c An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.
^d See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).
^e See [Special Considerations for Adolescent and Young Adult Patients \(AYA\) with B-Cell Lymphomas \(NHODG-B 5 of 5\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

HGBL-A

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

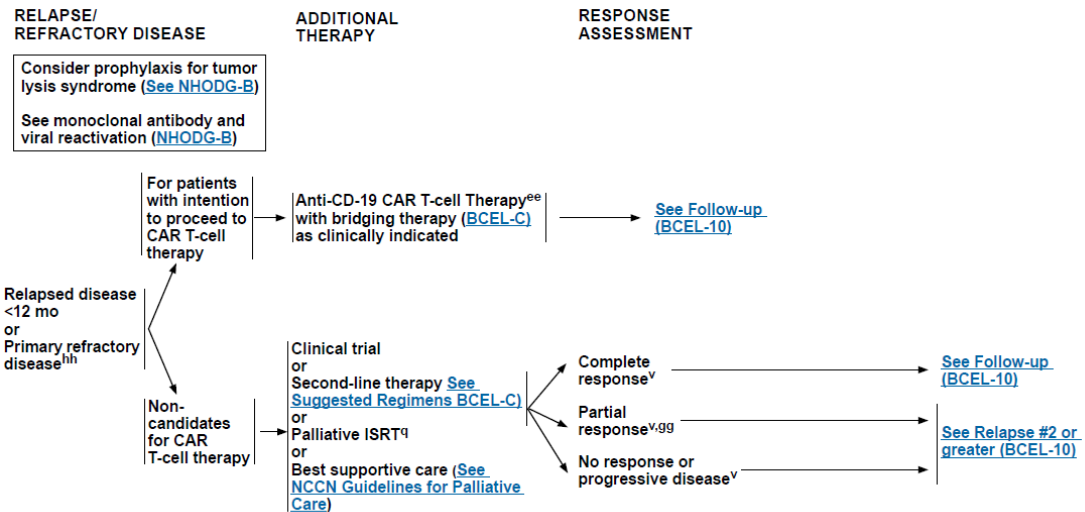
Empfehlungen Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

BCEL-8

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

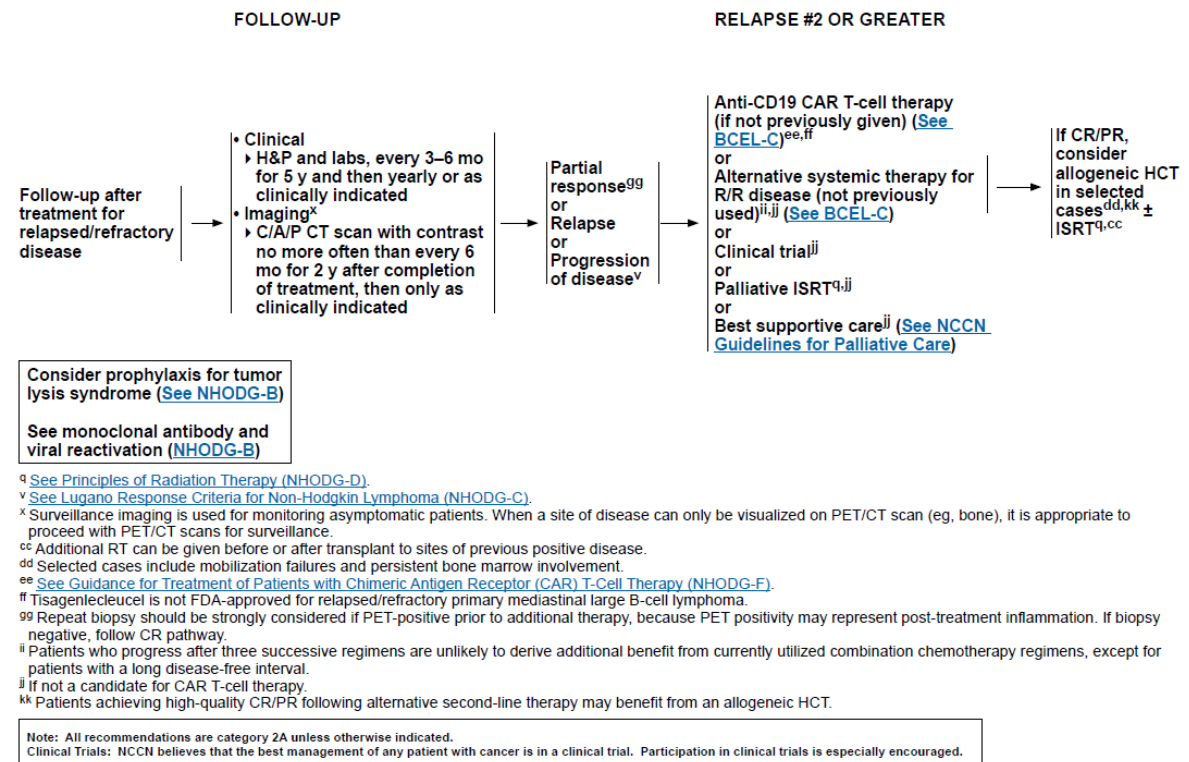


^q See [Principles of Radiation Therapy \(NHODG-D\)](#).
^v See [Lugano Response Criteria for Non-Hodgkin Lymphoma \(NHODG-C\)](#).
^{ee} See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).
^{gg} Repeat biopsy should be strongly considered if PET-positive prior to additional therapy, because PET positivity may represent post-treatment inflammation. If biopsy negative, follow CR pathway.
^{hh} Management of localized refractory disease is uncertain. RT ± chemoimmunotherapy followed by high-dose therapy with stem cell rescue may be an option for some patients.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BCEL-9



Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 5.2022, 07/12/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

BCEL-10

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a
An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.^b

SECOND-LINE THERAPY ^{d,i,j} (intention to proceed to transplant)	SECOND-LINE THERAPY ^{d,i,j} (non-candidates for transplant)
<p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) ± rituximab 	<p>Preferred regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • GemOx ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq ± bendamustine ± rituximab^{k,l} • Tafasitamab-cxix^m + lenalidomide <p>Other recommended regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CEOP (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisone) ± rituximab • DA-EPOCH ± rituximab • GDP ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • Gemcitabine, vinorelbine ± rituximab (category 3) • Rituximab <p>Useful in certain circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin for CD30+ diseaseⁿ • Bendamustine^k ± rituximab (category 2B) • Ibrutinib^{n,o} (non-GCB DLBCL) • Lenalidomide ± rituximab (non-GCB DLBCL) <p>Anti-CD19 CAR T-cell Therapy^f</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lisocabtagene maraleucl (category 2B)
<p style="background-color: #e0e0e0;">SECOND-LINE THERAPY (relapsed disease <12 mo or primary refractory disease)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 CAR T-cell therapy^f <ul style="list-style-type: none"> ▶ Axicabtagene ciloleucl (category 1) ▶ Lisocabtagene maraleucl 	
<p style="background-color: #e0e0e0;">ANTI-CD19 CAR T-CELL THERAPY BRIDGING OPTIONS (Typically 1 or more cycles as necessary until CAR T-Cell product is available)</p> <ul style="list-style-type: none"> • DHA (dexamethasone, cytarabine) + platinum (carboplatin, cisplatin, or oxaliplatin) ± rituximab • GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin) ± rituximab or (gemcitabine, dexamethasone, carboplatin) ± rituximab • GemOx (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab • ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab • Polatuzumab vedotin-piiq ± rituximab ± bendamustine (bendamustine should be considered/added only after leukapheresis) 	<p>Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See NHODG-B) See monoclonal antibody and viral reactivation (NHODG-B)</p> <p>See First-line Therapy on BCEL-C 1 of 6.</p> <p>See Third-Line and Subsequent Therapy on BCEL-C 3 of 6.</p> <p>See Footnotes on BCEL-C 4 of 6.</p>

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^a

CONSOLIDATION AFTER ALTERNATE SECOND-LINE THERAPY
<ul style="list-style-type: none"> • Allogeneic hematopoietic cell transplant in selected cases^p for CR/PR following alternative second-line therapy
THIRD-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY ^q
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD19 CAR T-cell therapy^f <ul style="list-style-type: none"> ▶ Axicabtagene ciloleucl ▶ Lisocabtagene maraleucl ▶ Tisagenlecleucl^s • Loncastuximab tesirine-lpyl^{m,t} • Selinexor (only after at least two lines of systemic therapy; including patients with disease progression after transplant or CAR T-cell therapy)^u

See First-line Therapy on [BCEL-C 1 of 6](#).
See Second-line Therapy on [BCEL-C 2 of 6](#).
See Footnotes on [BCEL-C 4 of 6](#).

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome (See [NHODG-B](#))
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
FOOTNOTES**

- ^a See references for regimens on [BCEL-C 5 of 6](#) and [BCEL-C 6 of 6](#).
- ^b Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibritumomab tiuxetan.
- ^c In RCHOP-21, may consider increasing dose of rituximab to 500 mg/m² in men >60 y.
- ^d Inclusion of any anthracycline or anthracenedione in patients with impaired cardiac functioning should have more frequent cardiac monitoring.
- ^e There are limited published data regarding the use of these regimens; however, they are used at NCCN Member Institutions for the first-line treatment of DLBCL for patients with poor left ventricular function, very frail patients, and patients >80 years of age with comorbidities.
- ^f There are limited data for treatment of early-stage disease with these regimens; however, short-course chemotherapy + RT for stage I–II disease is practiced at NCCN Member Institutions.
- ^g If upward dose adjustment is necessary, doxorubicin should be maintained at base dose and not increased.
- ^h Concurrent high-dose methotrexate with dose-adjusted EPOCH can result in unacceptable toxicities.
- ⁱ If additional anthracycline is administered after a full course of therapy, careful cardiac monitoring is essential. Dexrazoxane may be added as a cardioprotectant.
- ^j Rituximab should be included in second-line therapy if there is relapse after a reasonable remission (>6 mo); however, rituximab should often be omitted in patients with primary refractory disease.
- ^k In patients intended to receive CAR T-cell therapy, bendamustine should be used with caution unless after leukapheresis prior to CAR T-cell therapy, since it could impact the success of the patient's T-cell collection.
- ^l Bendamustine, rituximab, and polatuzumab vedotin-piq is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory DLBCL or HGBL with translocations of MYC and BCL2 and/or BCL6.
- ^m It is unclear if tafasitamab or loncastuximab tesirine or if any other CD-19 directed therapy would have a negative impact on the efficacy of subsequent anti-CD19 CAR T-cell therapy.
- ⁿ Brentuximab vedotin and ibrutinib are not options for second-line therapy for follicular lymphoma.
- ^o See [Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).
- ^p Selected cases include mobilization failures and persistent bone marrow involvement.
- ^q Subsequent systemic therapy options include second-line therapy regimens ([BCEL-C 2 of 6](#)) that were not previously used.
- ^r See [Guidance for Treatment of Patients with Chimeric Antigen Receptor \(CAR\) T-Cell Therapy \(NHODG-F\)](#).
- ^s Tisagenlecleucel is not FDA-approved for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma.
- ^t Loncastuximab tesirine is FDA approved for relapsed or refractory DLBCL, high-grade B-cell lymphoma (HGBL) with translocation of MYC and BCL2 and/or BCL6 (double/triple-hit lymphoma), and HGBL, NOS, as well as DLBCL arising from FL and MZL.
- ^u Selinexor is FDA approved only for DLBCL and transformed DLBCL arising from FL.

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS
REFERENCES**

Second-line and Subsequent Therapy (continued)

CEPP (cyclophosphamide, etoposide, prednisone, procarbazine) ± rituximab
Chao NJ, Rosenberg SA, and Horning SJ. CEPP(B): An effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1990;76:1293-1298.

DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine) ± rituximab
Mey UJ, Orloff KS, Filegar D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006;24:593-600.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

DHAX (dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin) ± rituximab
Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.

Rigacci L, Fabriti A, Puccini B, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy (dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin) ± rituximab is an effective salvage regimen in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer* 2010;116:4573-4579.

EPOCH + rituximab
Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: An 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000;18:3633-3642.

Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: Results of a phase II study. *Ann Oncol* 2004;15:511-516.

ESHAP (etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin) ± rituximab
Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP - an effective chemotherapy regimen in relapsed and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.

Martin A, Conde E, Aman M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008;93:1829-1836.

GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin or carboplatin) ± rituximab
Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas. *NCIC-CTG LY.12. J Clin Oncol* 2014;32:3490-3496.

Gopal AK, Press OW, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multicenter phase II study by the Puget Sound Oncology Consortium. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1523-1529.

GemOX (gemcitabine, oxaliplatin) ± rituximab
Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with relapsing/diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol* 2008;90:127-132.

Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with relapsing B-cell lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64:907-916.

Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with relapsing/diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013;98:1726-1731.

Gemcitabine, vinorelbine, rituximab
Papageorgiou ES, Tsigiotis P, Dimopoulos M, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Hematol* 2005;75:124-129.

Xiros N, Economopoulos T, Valsami S, et al. Rituximab in combination with vinorelbine/gemcitabine chemotherapy in patients with primary refractory or early relapsed T cell rich B cell lymphoma. A pilot study. *Leuk Res* 2003;27:1097-1099.

Ibrutinib
Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015;21:922-926.

ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) ± rituximab
Kewairamani T, Zelenetz AD, Nimer SD, et al. Rituximab and ICE (RICE) as second-line therapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004;103:3684-8.

Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:4462-4469.

Lenalidomide ± rituximab
Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular, and transformed lymphoma: a phase II clinical trial. *Leukemia* 2013;27:1902-1909.

Czuczman MS, Timeney M, Davies A, et al. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2017;23:4127-4137.

Tafasitamab + lenalidomide
Salles G, Duell J, Gonzales Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:978-988.

Third-line and Subsequent Therapy
Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:790-800.

CAR T-Cell Therapy
Axicabtagene ciloleucel
Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.

Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386:640-654.

Lisocabtagene maraleucel
Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852.

Kamdar M, Solomon SR, Aronson J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399:2294-2308.

Tisagenlecleucel
Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.

Cwynarski K et al., 2019 [1].

British Society for Haematology (BSH)

The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper.

Zielsetzung

The BSH produces Good Practice Papers to recommend good practice in areas where there is a limited evidence base but for which a degree of consensus or uniformity is likely to be beneficial to patient care.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Keine Beteiligung von Patientenvertretungen an der Leitlinienerstellung, lediglich zur externen Begutachtung vorgelegt²,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Angaben zur systematischen Auswahl fehlen, kritische Bewertung der Literatur im Rahmen der Bewertung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz mit GRADE, aber keine Details beschrieben,
- Verfahren zur Konsensfindung nicht erwähnt, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Gültigkeit nicht erwähnt, Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

The PubMed database was searched for English language articles up to August 2018 [...]. The references from relevant publications were searched and published guidelines by the European Society for Medical Oncology were noted.

LoE/GoR

GRADE nomenclature

Strength of recommendation

Strong (grade 1)	Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.
------------------	---

Weak (grade 2)	Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.
----------------	---

Quality of evidence

² The manuscript was reviewed by representatives from the Lymphoma Association; this organisation does not necessarily approve or endorse the contents.

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B) or low (C). To put this in context, it is useful to consider the uncertainty of knowledge and whether further research could change what we know or our certainty.

(A) High Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.

(B) Moderate Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision wide confidence intervals or methodological flaws e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).

(C) Low Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, care series or just opinion.

Empfehlungen:

Relapse or Refractory Disease

Consider radiotherapy if omitted from initial therapy with localized relapse (1B).

Patients should be offered a clinical trial wherever possible (1A).

The choice of salvage regimen should be the same as those used in the treatment of relapsed diffuse large B-cell lymphoma with consolidation HDT/autologous stem cell transplantation (ASCT) for response disease. Radiotherapy pre- or post-ASCT should be considered if previously omitted (2B).

Hintergrund

[...] Patients in whom consolidation RT was omitted should be considered for RT if presenting with residual localized mediastinal disease that is fluoro-deoxyglucose (FDG)-avid on PET-CT and, if feasible, a biopsy should be performed to prove recurrent or residual disease.

There is a lack of data regarding the optimal 'salvage' chemotherapy regimen for relapsed PMBCL, in whom CMR has been achieved previously. Therefore, it appears reasonable that the approach to 'salvage' chemotherapy regimens should be similar to that used in the treatment of relapsed DLBCL (Chaganti et al, 2016). Given the young age of presentation combined with infrequent bone marrow involvement at relapse (Bishop et al, 1999), it is suggested that high dose therapy (HDT)/ASCT should be considered with curative intent, albeit there is a paucity of published outcome data in the rituximab era.

The importance of chemosensitive disease prior to HDT/ASCT was identified in the pre-rituximab era (Kuruvilla et al, 2008), and this has been reinforced by recent data published by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Avivi et al, 2017). In their retrospective study, 86 patients had received HDT/ASCT and the majority had prior rituximab-containing therapy. At a median follow-up of 5 years, those patients transplanted in CR/partial remission (PR) >1 had a PFS of 64% and OS of 85% compared with 39% and 41%, respectively, for chemorefractory disease at the time of transplant. If RT has not been given previously, it can play an important part in local disease control and can be safely given pre- and post-ASCT with judicious planning of RT and careful attention to RT volume and lung doses (Lane et al, 2012).

The evidence for the role of allogeneic stem cell transplantation in PMBCL is very limited and needs to be examined in prospective clinical trials. There are many new emerging therapeutic agents, such as brentuximab vedotin (Jacobsen et al, 2015), agents directed at the PDCD1 (PD-1)/CD274 (PD-L1) axis (Zinzani et al, 2017a) and CD19 chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy (Neelapu et al, 2017), which

may have a role in salvage therapy in the future, but currently the evidence for their use in PMBCL is sparse (Jacobsen et al, 2015) and, in the case of brentuximab vedotin, conflicting data of its proposed efficacy in PBMCL have been reported (Zinzani et al, 2017b). Participation in a clinical trial should be considered.

Referenzen

- Avivi I, Boumendil A, Finel H, Nagler A, Bothelo de Sousa A, Ribera Santasusana JM, et al. Autologous stem cell transplantation for primary mediastinal B-cell lymphoma: long-term outcome and role of post-transplant radiotherapy. A report of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation 2017;53:1001-1009.
- Bishop PC, Wilson WH, Pearson D, Janik J, Jaffe ES, Elwood PC. CNS involvement in primary mediastinal large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 1999;17(8):2479-2485.
- Chaganti S, Illidge T, Barrington S, Mckay P, Linton K, Cwynarski K, et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2016;174(1):43-56.
- Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. Blood 2015;125(9):1394-1402.
- Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR, et al. Risk factors for development of pneumonitis after high-dose chemotherapy with cyclophosphamide, BCNU and etoposide followed by autologous stem cell transplant. Leukemia & Lymphoma 2012;53(6):1130-1136.
- Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. N Engl J Med 2017;377(26):2531-2544.
- Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2017a;130(3):267-270.
- Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, Di Rocco A, Salvi F, Cabras MG, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. Blood 2017b;129(16):2328-2330.

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 [5].

Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing non-Hodgkin's lymphoma in people aged 16 years and over. It aims to improve care for people with non-Hodgkin's lymphoma by promoting the best tests for diagnosis and staging and the most effective treatments for 6 of the subtypes. Tests and treatments covered include excision biopsy, radiotherapy, immunochemotherapy and stem cell transplantation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben³, externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

³ In most cases the committee reaches decisions through a process of informal consensus, but sometimes formal voting procedures are used (siehe 'Developing NICE guidelines: the manual')

Recherche/Suchzeitraum:

The following databases were included in the literature search:

- The Cochrane Library
- Medline and Premedline 1946 onwards
- Excerpta Medica (Embase) 1974 onwards
- Web of Science [specifically Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded) 1900 onwards and Social Sciences Citation Index (SSCI) 1900 onwards]

Subject specific databased used for certain topics:

- Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 1937 onwards
- PsycINFO 1806 onwards
- Allied and Complementary Medicine (AMED) 1985 onwards

[...] searches were updated and re-run 8 weeks before the guideline was submitted to NICE for stakeholder consultation. [...] Any evidence published after this date was not included. For the purposes of updating this guideline, 1st September 2015 should be considered the starting point for searching for new evidence.

LoE

Tabelle 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

GoR

The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendations were made. [...] Recommendations were based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence. [...] Terms used within this guideline are:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm (based on high quality evidence)
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients (based on high quality evidence)
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients (based on poor quality evidence or no evidence). The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Recommendations

1.3 Management of follicular lymphoma

Treating advanced-stage relapsed or refractory follicular lymphoma

The recommendations in this section are from rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (NICE technology appraisal guidance 137).

1.3.7 Rituximab, within its marketing authorisation, in combination with chemotherapy, is recommended as an option for the induction of remission in people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma.

1.3.8 Rituximab monotherapy as maintenance therapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma in remission induced with chemotherapy with or without rituximab.

1.3.9 Rituximab monotherapy, within its marketing authorisation, is recommended as an option for the treatment of people with relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma, when all alternative treatment options have been exhausted (that is, if there is resistance to or intolerance of chemotherapy).

Consolidation with stem cell transplantation

1.3.10 Offer consolidation with autologous stem cell transplantation for people with follicular lymphoma in second or subsequent remission (complete or partial) who have not already had a transplant and who are fit enough for transplantation.

1.3.11 Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with follicular lymphoma in second or subsequent remission (complete or partial):

- who are fit enough for transplantation and
- for whom a suitable donor can be found and
- when autologous stem cell transplantation has not resulted in remission or is inappropriate (for example, because stem cell harvesting is not possible).

Treating transformed follicular lymphoma

1.3.12 Consider consolidation with autologous stem cell transplantation for people with transformation of previously diagnosed follicular lymphoma that has responded to treatment and who are fit enough for transplantation.

1.3.13 Consider consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation for people with transformation of follicular lymphoma who need more than 1 line of treatment for a response and who are fit enough for transplantation.

1.3.14 Do not offer consolidation with high-dose therapy and autologous or allogeneic stem cell transplantation to people presenting with concurrent diagnoses of follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma that have responded to first-line treatment

1.6 Management of diffuse large B-cell lymphoma

Salvage therapy and consolidation with stem cell transplantation

1.6.6 Offer salvage therapy with multi-agent immunochemotherapy to people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are fit enough to tolerate intensive therapy:

- Explain that this is primarily to obtain sufficient response to allow consolidation with autologous or allogeneic stem cell transplantation, but is also beneficial even if not followed by transplantation.
- Consider R-GDP immunochemotherapy, which is as effective as other commonly used salvage regimens and less toxic.

1.6.7 Offer consolidation with autologous stem cell transplantation to people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy) who are fit enough for transplantation.

1.6.8 Consider consolidation with allogeneic stem cell transplantation for people with chemosensitive diffuse large B-cell lymphoma (that is, there has been at least a partial response to chemotherapy):

- that relapses after autologous stem cell transplantation or
- in whom stem cell harvesting is not possible.

Quality of the evidence

The quality of the evidence was moderate to very low using GRADE.

Evidence comparing transplantation to non-transplantation strategies was lacking. The randomised trials involving autologous transplantation compared different salvage chemotherapy regimens. Only non comparative studies were available for allogeneic transplantation. This limited the strength of the recommendation that the Guideline Committee (GC) were able to make about allogeneic transplantation.

Trade-off between clinical benefits and harms

The GC considered that the recommendation to offer salvage therapy and consolidation with autologous transplantation would prolong overall survival. Evidence from trials comparing different salvage chemotherapies followed by autologous stem cell transplant indicated overall survival of around 40% and event free survival around 30%.

The use of high dose therapy with autologous transplantation however is associated with toxicity including late effects and in some cases treatment related mortality.

The GC considered that the increased overall survival outweighed the harms due to acute and late effects.

The recommendation to consider salvage therapy R-GDP instead of R-DHAP, has the potential to reduce treatment related toxicity without adversely affecting overall survival. This recommendation was informed by a randomised trial which indicated R-GDP was as effective as R-DHAP with similar overall and event free survival, but with fewer serious adverse events (47% versus 60%).

Evidence about allogeneic stem cell transplant indicated overall survival of around 40% at five years with similar rates of acute and chronic graft versus host disease.

4.4.3.1 Clinical evidence

Evidence came from three randomised controlled trials, three retrospective cohort studies and four retrospective case series.

4.4.3.1.1 R-BEAM followed by ASCT versus B-BEAM followed by ASCT

Low quality evidence from one study of 224 patients reported that overall rate of grade 3-5 non-haematologic toxicities and grade 3-5 mucositis, but not other individual grade 3-5 non-haematologic toxicities, overall survival, progression-free survival, and treatment-

related mortality were significantly lower in R-BEAM than B-BEAM (HRs not reported [BMT CTN 0401]).

4.4.3.1.2 R-ICE followed by ASCT versus R-DHAP followed by ASCT

One study (CORAL) with 477 patients provided moderate quality evidence that overall survival, progression-free survival, and event-free survival did not differ significantly between R-ICE and R-DHAP (HRs not reported).

4.4.3.1.3 (R-)GDP followed by ASCT versus (R-)DHAP followed by ASCT

One study with 619 patients (NCIC-CTG LY-12) provided low quality evidence that quality of life was significantly better or similar in (R-)GDP compared to (R-)DHAP and grade 3-4 nausea, febrile neutropenia and overall occurred significantly less in (R-)GDP than in (R-)DHAP, but the treatment groups did not differ in other individual grade 3-4 adverse events, overall survival, overall survival after transplantation, event-free survival, event-free survival after transplantation, overall response rate and rate of ASCT transplantation (HRs not reported),

4.4.3.1.4 R-ICE versus R-GDP as salvage chemotherapy

Low quality evidence from an indirect comparison of two randomised trials (CORAL and NCIC-CTG LY.12) suggested uncertainty about whether outcomes are better with R-GDP than with RICE.

4.4.3.1.5 R(if CD+)-ICE followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-DHAP followed by ASCT (if < 66 years and response) versus R(if CD+)-GDP followed by ASCT (if < 66 years and response)

Very low quality evidence from one study with 113 patients (Kusano et al, 2014) reported median second progression-free survival was longer in (R-)ICE than in two other two treatment groups combined and in (R-)ICE compared to (R-)DHAP alone, but not to (R-)GDP alone. There was significantly more grade 3-4 renal dysfunction with (R-)DHAP than in other two treatment groups, but the three treatment groups did not differ in overall or complete response, overall survival ((R-)ICE versus the other two treatment groups combined), median time from first progression to second progression or last follow up, and grade 3-4 haematological side effects (HRs not reported).

4.4.3.1.6 R-MICE versus R-DICEP

Oh et al (2015) provided very low quality evidence that median time to progression was significantly longer in R-MICE than R-DICEP (HR not reported; n = 38).

4.4.3.1.7 R-GemOx versus RICE

Very low quality evidence from one study with 65 patients (Zhang et al, 2011) suggest that neutrocytopenia and gastrointestinal tract reactions occurred significantly more in RICE than R-GemOx (HR not reported).

4.4.3.1.8 Allogeneic transplantation

Very low quality evidence about outcomes following allogeneic transplantation came from 4 retrospective case series (Avivi et al, 2014; Rigacci et al, 2012; Sirvent et al, 2010 and van Kampen et al, 2011) including 807 patients. Overall survival at five years after allogeneic stem cell transplant (allo-SCT) ranged from 34% to 43% and five year progression free survival ranged from 30% to 37%. The rates of non-relapse mortality ranged from 28% to 38%, rates of acute graft-versus-host disease ranged from 32% to 51% and rates of chronic graft-versus-host disease ranged from 35% to 42%.

Referenzen:

- Avivi I, Canals C, Vernant JP, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(5):671-678.
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald D, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) compared with dexamethasone, cytarabine, cisplatin (DHAP) salvage chemotherapy prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: Final result of the phase III NCIC CTG study LY12. *Blood* 2012;120(21):745.
- Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3490-3496.
- Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Coral final report. *Annals of Oncology* 2011;22(Supplement 4):iv107.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch D, Trněný M, et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by autologous stem cell transplantation: CORAL study. *J Clin Oncol* 2009;v 27(no. 15_suppl):8509.
- Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill D, Linch DC, Trněný M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2012;28(27):4184-4190.
- Kusano Y, Terui Y, Nishimura N, Ueda K, Tadahiro G, Nitta H, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, and etoposide) was the best salvage regimen in patients with relapsed or refractory malignant lymphoma. *Blood* 2014;124(21):5432.
- Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: an instrumental variable analysis. *Leukemia & Lymphoma* 2015;56:1756-1762.
- Rigacci L, Puccini B, Dodero A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-939.
- Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.
- van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10): 1342-1348.
- Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(13): 1662-1668.
- Zhang H, Wang H, Fu K, Hou Y, Li W, Zhou S, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2011;38(18):1107-1110.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2022)
am 12.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "lymphoma, large b-cell, diffuse"]
2	diffuse:ti,ab,kw NEXT large:ti,ab,kw NEXT b-cell:ti,ab,kw NEXT lymphoma*:ti,ab,kw
3	large lymphoid lymphoma*:ti,ab,kw
4	((histiocytic OR b-cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
5	(dlbcl):ti,ab,kw
6	{OR #1-5}
7	[mh "lymphoma, follicular"] OR [mh "lymphoma, non-hodgkin"]
8	((follicular OR nodular OR small cleaved cell) AND lymphoma*):ti,ab,kw
9	{OR #7-8}
10	(PMBCL OR rrPMBCL OR ((primary NEXT mediastinal) AND lymphoma*)):ti,ab,kw
11	((THRBCL OR histiocyte NEXT rich OR histiocyte-rich) AND lymphoma*):ti,ab,kw
12	[mh "Lymphoma, B-Cell"]
13	((b-cell OR bcell OR "double-hit" OR Burkitt) AND lymphoma*):ti,ab,kw
14	(BCL OR LBCL OR HGBCL OR HGBl):ti,ab,kw
15	{OR #12-14}
16	{OR #6, #9-#11, #15}
17	#16 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]

#	Suchfrage
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCL[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
14	((#13) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"Lymphoma, B-Cell"[mj] OR "Lymphoma, B-Cell"[mj]
2	diffuse[tiab] AND large[tiab] AND (b-cell[tiab] OR cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
3	(b-cell[tiab] OR bcell[tiab] OR large b-cell[tiab] OR high grade[tiab] OR high-grade[tiab] OR highgrade[tiab] OR ((double[tiab] OR triple[tiab]) AND hit[tiab]) OR aggressive[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
4	(histiocytic[tiab] OR (large[tiab] AND lymphoid[tiab])) AND lymphoma*[tiab]
5	DLBCL[tiab] OR BCL[tiab] HGBCL[tiab] OR LBCL[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	lymphoma, follicular[mh] OR lymphoma, non-hodgkin[mh:noexp]
8	(follicular[tiab] OR nodular[tiab] OR small cleaved cell[tiab]) AND lymphoma*[tiab]
9	#7 OR #8
10	PMBCL[tiab] OR rrPMBCL[tiab] OR (primary mediastinal[tiab] AND lymphoma*[tiab])
11	THRBCl[tiab] OR ((histiocyte rich[tiab] OR histiocyte-rich[tiab]) AND lymphoma*[tiab])
12	#6 OR #9 OR #10 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
14	((#13) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
15	(#14) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Cwynarski K, Marzolini MAV, Barrington SF, Follows G, Illidge T, Stern S, et al.** The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper. *Br J Haematol* 2019;185(3):402-409.
2. **Ernst M, Oeser A, Besiroglu B, Caro-Valenzuela J, Abd El Aziz M, Monsef I, et al.** Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for people with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(9):Cd013365. URL: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013365.pub2/epdf/full>.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OL_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** B-Cell lymphomas; Vers. 02.2023 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management [online]. 07.2021, last check 10.2021. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 12.01.2023]. (NICE Guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/resources/nonhodgkins-lymphoma-diagnosis-and-management-pdf-1837509936325>.
6. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLm_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.
7. **Onkologie L, DKG) DK, (DKH) DK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 018-038OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 12.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OL_Diagnostik-Therapie-

Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-
verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf.

8. **Shargian L, Raanani P, Yeshurun M, Gafter-Gvili A, Gurion R.** Chimeric antigen receptor T-cell therapy is superior to standard of care as second-line therapy for large B-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2022;198(5):838-846.
9. **Thureson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J.** A systematic review of the clinical efficacy of treatments in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Adv Ther* 2020;37(12):4877-4893.
10. **Ying Z, Song Y, Zhu J.** Effectiveness and safety of Anti-CD19 chimeric antigen receptor-T cell immunotherapy in patients with relapsed/refractory Large B-Cell Lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:834113.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-050-z

Verfasser	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
Datum der Erstellung	10. Mai 2023

Indikation
Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL), des primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL), des folliculären Lymphoms Grad 3B (FL3B) und des T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B-Zell-Lymphoms (THRBCL) bei erwachsenen Patienten, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren und für eine autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (autoHSZT) geeignet sind
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL), das primär mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBCL), das folliculär großzellige Lymphom (FLBL, früher folliculäres Lymphom Grad 3B (FL3B) und das T-Zell/Histiozyten-reiche großzellige B-Zell-Lymphom (THRBCL) gehören zu den aggressiven B-Zell-Lymphomen. Die Heilungsrate der aggressiven B-Zell-Lymphome liegt bei 60 - 70%.</p> <p>Standard bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit DLBCL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren bzw. gegenüber dieser refraktär sind und für eine Hochdosistherapie geeignet sind, ist die CAR-T-Zelltherapie.</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapie ist inzwischen auch der Standard bei Pat., die für eine Hochdosistherapie nicht, aber für eine konventionelle Immunchemotherapie geeignet sind.</p> <p>Bei Nicht-Verfügbarkeit einer CAR-T-Zelltherapie wird eine konventionelle Immunchemotherapie, die Kombination von Bendamustin / Rituximab mit dem Antikörperkonjugat Polatuzumab Vedotin oder die Kombination des Anti-CD19-Antikörpers Tafasitamab mit Lenalidomid empfohlen.</p>

Die Therapie von PMBCL, FLBL und THRBCL orientiert sich am DLBCL. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist die Evidenzbasis schmal. Eingesetzt werden die CAR-T-Zelltherapie, die hochdosierte Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder eine konventionelle Immunchemotherapie. Die Entscheidung erfolgt Patienten-individuell, vor allem in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität und Verfügbarkeit der Therapieoptionen.

Stand des Wissens

Die Empfehlungen zum DLBCL haben sich seit unserer letzten Stellungnahme zu dieser Indikation nicht geändert.

Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

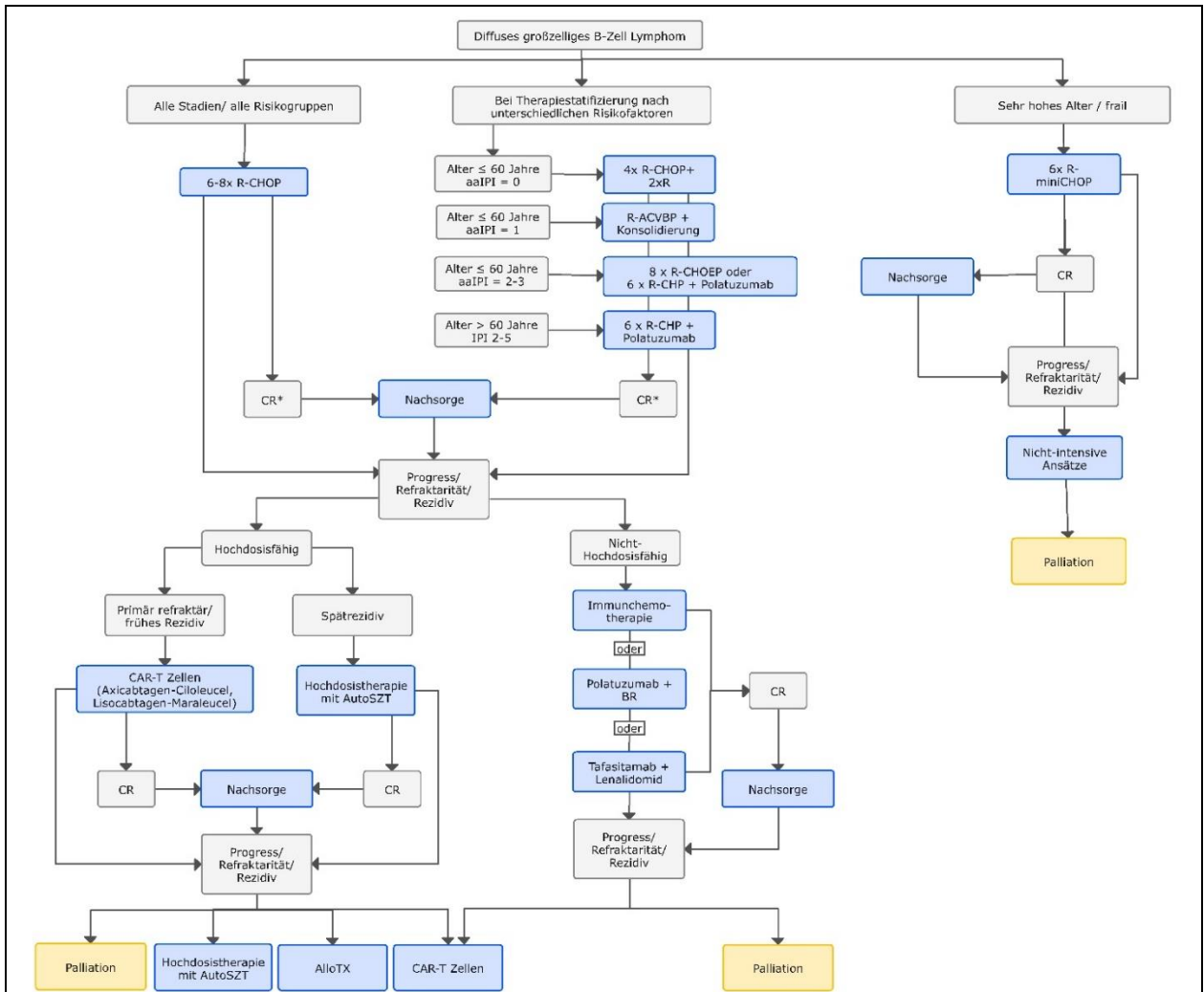
Das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom ist die häufigste Neoplasie des lymphatischen Systems. Es geht von reifen B-Zellen aus und führt unbehandelt rasch zum Tode. Charakteristisch sind rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen sowie Allgemeinsymptome (B-Symptomatik). Die individuelle Prognose kann mit Hilfe des Internationalen Prognostischen Index (IPI) abgeschätzt werden.

Der Therapieanspruch ist kurativ. Die Erstlinientherapie erfolgt mit 6 - 8 Zyklen des R-CHOP-Protokolls bzw. je nach Risikoprofil mit R-CHOP ähnlichen Protokollen. In frühen Stadien ist eine Reduktion der Therapiezyklen möglich. Patient*innen mit einem PET-positiven Restbefall sollen eine konsolidierende Bestrahlung erhalten. Weitere ungeklärte Fragen wie Prognose- oder Response-gesteuerte Therapie, der Wert intensiverer Therapieprotokolle oder die Wirksamkeit neuer Substanzen sind Gegenstand prospektiver klinischer Studien.

Die Heilungsrate von Pat. mit DLBCL liegt bei etwa 60 - 70%.

Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) [1]



* Bei umschriebenen PET positiven Restlymphomen sollte die Involved Site Radiotherapie erwogen werden.

Standard der Zweitlinientherapie im Rezidiv oder bei Refraktarität ist die Therapie mit CAR-T-Zelltherapie. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt [2]:

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	2022
Empfehlungsgrad B	<p>Hochdosis-fähige Patient*innen mit frühem Rezidiv sollten eine gegen CD19 gerichtete CAR T-Zelltherapie mit Axicabtagen Ciloleucel oder Lisocabtagen Maraleucel erhalten.</p> <p>CAVE: Die EMA Zulassung für Lisocabtagen Maraleucel steht noch aus (Stand 10/2022).</p>	
Level of Evidence	<p>[551], [552]</p> <p>⊕⊕⊕⊖: Gesamtüberleben ⊕⊕⊕⊖: Progressionsfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ereignisfreies Überleben ⊕⊕⊕⊖: Ansprechen ⊕⊕⊕⊖: Sicherheit</p>	
	Starker Konsens	

Für jüngere hochdosisfähige Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie) wurde der aktuelle Standard einer Hochdosistherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation in drei randomisierten Phase 3 Studien direkt mit einer Anti-CD19 CAR T-Zell-Therapie randomisiert verglichen [3-5]. Die ZUMA-7 Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens für den experimentellen Arm mit Axicabtagen-Ciloleucel [3]. Auch in der TRANSFORM Studie führte der experimentelle Arm mit Lisocabtagen-Maraleucel zu einer signifikanten Verbesserung des Ereignis-freien Überlebens [4]. Die BELINDA Studie hingegen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen einer CAR T-Zell-Therapie mit Tisagenlecleucel und dem Standardarm [5]. Trotz der negativen Ergebnisse der BELINDA Studie kann eine Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel oder mit Lisocabtagen-Maraleucel - nach Zulassung und Kostenübernahme - als neuer Standard bei Pat. mit primär refraktärer Erkrankung oder mit frühem Rezidiv angesehen werden.

Bei Pat., die aufgrund ihrer Komorbidität für eine Hochdosistherapie nicht in Frage kamen, galt das Behandlungsziel häufig als palliativ. Das hat sich durch die Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen geändert und wird aktuell in den Leitlinien angepasst. Es gibt zwischenzeitlich ausreichend Evidenz, dass die Daten aus der ZUMA-7- und der TRANSFORM-Studien auf ältere und komorbide Pat. übertragbar sind. Auch für diese Pat. bildet die Therapie mit CAR-T-Zellen den neuen Standard [6-9].

Bei Nicht-Verfügbarkeit erscheint ein kuratives Therapiekonzept auch möglich, wenn das Intervall zwischen der Primärdiagnose und dem Rezidiv lang ist und die Erkrankung auf die erneute Immunchemotherapie anspricht. Häufig wird das R-GemOx-Regime eingesetzt [10]. Weiterhin ist die Kombination von Rituximab, Bendamustin mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab-Vedotin (Pola-BR) bei Pat. im ersten Rezidiv eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms, die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen, zugelassen. Die Zulassungsstudie für Pola-BR zeigte im Vergleich zu Rituximab und Bendamustin eine signifikante Verbesserung der Ansprechraten, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [11]. Eine weitere Option ist die Therapie mit dem Anti-CD19-Antikörper Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid für nicht-hochdosisfähige Pat. ab dem 1. Rezidiv [12, 13].

Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)

Das primäre mediastinale großzellige B-Zell-Lymphom (PMBL) macht etwa 2-4 % aller Lymphome aus und wird aufgrund unterschiedlicher klinischer und pathologischer Eigenschaften von der WHO als unabhängige Entität klassifiziert [14]. Es weist hinsichtlich der molekularen Pathogenese Übereinstimmungen mit dem klassischen Hodgkin-Lymphom auf. PMBLs treten vor allem bei jungen Frauen (medianes Alter etwa 35 Jahre) auf. Pat. mit PMBL präsentieren sich häufig mit Symptomen einer oberen Einflusstauung oder Atemwegskompression, ausgehend von dem lokal invasiven Wachstum der mediastinalen Raumforderung.

Pat. mit PMBL werden häufig mit den gleichen Protokollen behandelt, wie Pat. mit DLBCL [2]. Diese Protokolle erzielen sehr hohe Heilungsraten [15, 16]. Anders als beim DLBCL ist derzeit jedoch das optimale Chemotherapie-Regime zur Erstlinienbehandlung von Pat. mit PMBL nicht endgültig geklärt und entsprechend existieren gegenwärtig zwei angewandte Optionen: R-CHOP und DA-EPOCH-R. Pat., die im Anschluss an eine Immunchemotherapie mit einem auf R-CHOP-basierten Protokoll keine metabolische CR erreichen, sollten bestrahlt werden (analog DLBCL, NOS).

Aufgrund der hohen Effektivität der Erstlinientherapie gibt es nur eine geringe Anzahl an primär refraktären oder rezidierten Pat., was die systematische Erarbeitung einer optimalen Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität erschwert. Aufgrund der hohen Effektivität der CAR-T-Zelltherapie bei den verwandten Lymphom-Entitäten werden auch CAR-T-Zellen als Zweitlinientherapie empfohlen und eingesetzt. Publikationen von Real-World-Daten wurden auf Konferenzen bereits vorgestellt und sind als Publikation in Vorbereitung.

Bei Nicht-Verfügbarkeit von CAR-T-Zellen sollten Pat. im Rezidiv nach einer initial chemosensitiven Erkrankung mit einer platinhaltigen Salvagetherapie (R-DHAP, R-GDP oder R-ICE) und bei Erreichen mindestens einer partiellen Remission mit einer HD-Therapie nach dem BEAM Protokoll und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation behandelt werden. Bei einer primär chemorefraktären Situation besteht die Möglichkeit mit einer PD-1 Blockade mit oder ohne Brentuximab-Vedotin zu behandeln im Off-Label-Use [17-19]. Eine Zulassung der PD-1-Blockade in dieser Indikation liegt nur in den USA und der Schweiz vor.

Follikuläres Lymphoms Grad 3B (FL3B), jetzt follikulär großzelliges B-Zell-Lymphom (FLBL)

In der aktuellen WHO Klassifikation wird das follikulär großzellige B-Zell-Lymphom (FLBL) als neue Entität aufgeführt [14]. Es ist weitgehend identisch mit dem früher als „Follikuläres Lymphoms Grad 3B“ bezeichneten Lymphom, wurde aber aufgrund von Konsistenz der Klassifikation umbenannt.

Es gibt keine eigenen Standard-setzenden Daten für diese Lymphom-Entität, auch weil die meisten Studien nur eine kleine Fallzahl aufweisen. Die Leitlinien empfehlen, dass diese Pat. wie beim DLBCL behandelt werden sollen.

T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom (THRBCL)

Die Bezeichnung des T-Zell/Histiozyten-reichen großzelligen B-Zell-Lymphoms (THRBCL) ist in der aktuellen WHO Klassifikation unverändert. Klinisch ist es häufiger mit Autoimmunphänomenen

assoziiert. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen gibt es keine eigenen, Standard-setzenden Daten für diese Lymphom-Entität.

Formal umfassen die Zulassungsbestimmungen von Axicabtagen Ciloleucel und von Lisocabtagen-Maraleucel diese Entität nicht. Daraus resultiert für viele Pat. in der Versorgung ein Vorgehen wie beim PMBCL, s. o. Da die wenigen verfügbaren Daten an der Wirksamkeit von CAR-T-Zellen beim THRBCL zweifeln lassen, kann für diese Entität im Gegensatz zum PMBCL und FLBL nicht ohne weiteres der Rezidiv-Therapiealgorithmus des DLBCL extrapoliert werden [20].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Diese sind oben umfassend dargestellt.

Referenzliste:

1. Lenz G et al.: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, Juni 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@view/html/index.html>
2. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten. Oktober 2022. https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-038OLI_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-erwachsene-PatientInnen-diffusen-grosszelligen-B-Zell-Lymphom-verwandten-Entitaeten-DLBC-2022-10.pdf
3. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:640-654, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116133](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116133)
4. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 399:2294-2308, 2022. [DOI:10.1016/S0140-6736\(22\)00662-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00662-6)
5. Bishop MR, Dickinson M, Purtil D et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 386:629-639, 2022. [DOI:10.1056/NEJMoa2116596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116596)
6. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. Ann Oncol 18:1363-1368, 2007. [DOI:10.1093/annonc/mdm133](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133)
7. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 38:155-165, 2022. [DOI:10.1200/JCO.19.00172](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00172)
8. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E et al.: Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 21:978-988, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30225-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30225-4)
9. Duell J, Maddocks KJ, Gonzalez-Barca E et al.: Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Haematologica 106:2417-2426, 2021. DOI: [10.3324/haematol.2021.279802](https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279802)

10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al.: The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1703-1719, 2022. DOI: [10.1038/s41375-022-01620-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2)
11. Rieger M, Österborg A, Pettengell R et al.: Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 22:664-670, 2011. DOI:[10.1093/annonc/mdq418](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq418)
12. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS et al.: Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 368:1408-1416, 2013. DOI:[10.1056/NEJMoa1214561](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214561)
13. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH et al.: Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 130:267-270, 2017. DOI:[10.1182/blood-2016-12-758383](https://doi.org/10.1182/blood-2016-12-758383)
14. Armand P, Rodig S, Melnichenko V et al.: Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 37:3291-3299, 2019. DOI:[10.1200/JCO.19.01389](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01389)
15. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G et al.: Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. *J Clin Oncol* 37:3081-3089, 2019. DOI:[10.1200/JCO.19.01492](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01492)